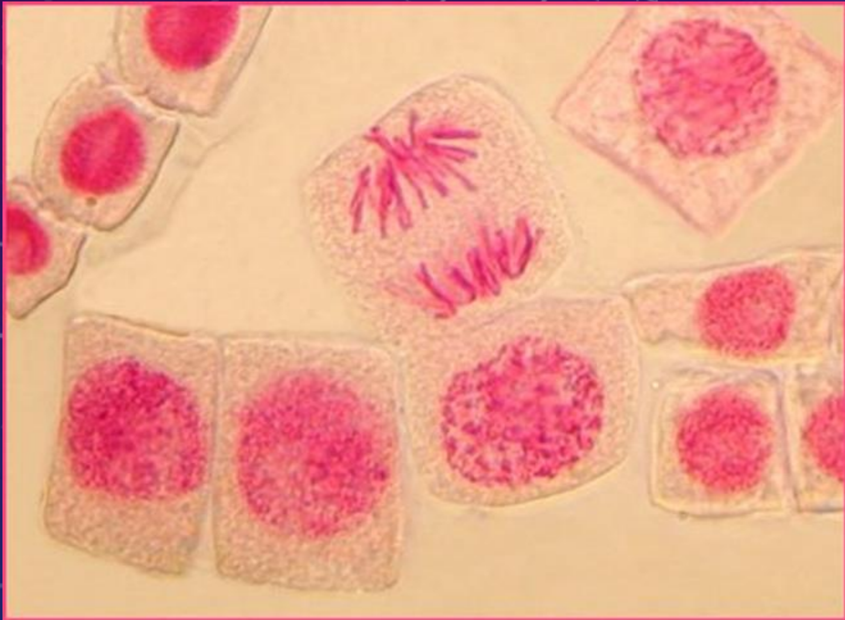
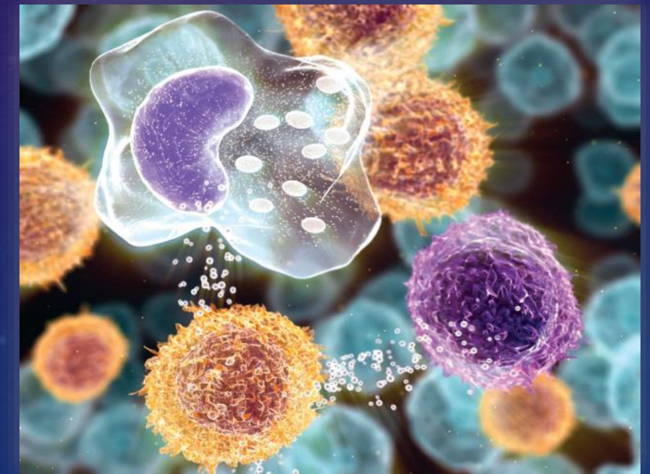
CYTOLOGIE
1ÉRE ANNÉE MÉDECINE



LE NOYAU INTERPHASIQUE ET LE CYCLE CELLULAIRE





Dr F. BERROUKECHE

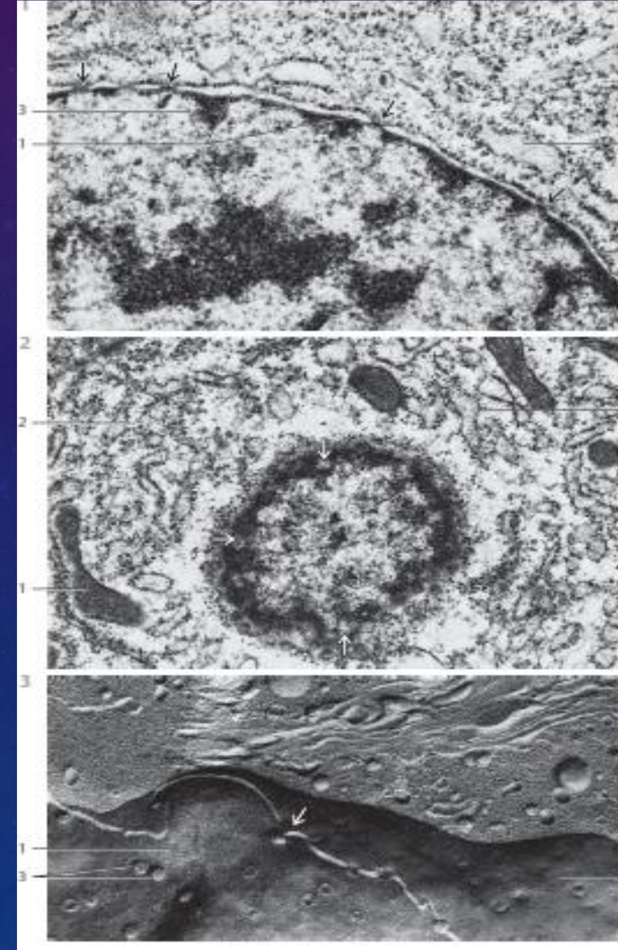
Université de Bechar

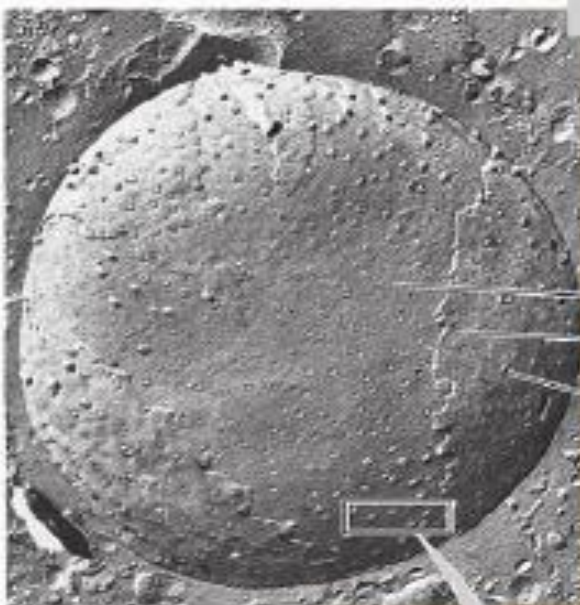
PLAN DU COURS

- Noyau inter-phasique
  - Structure du noyau
  - Enveloppe nucléaire
  - Chromatine et chromosome métaphasique
  - Pores nucléaires et transports nucléo-cytoplasmique
  - Nucléole et synthèse des ribosomes

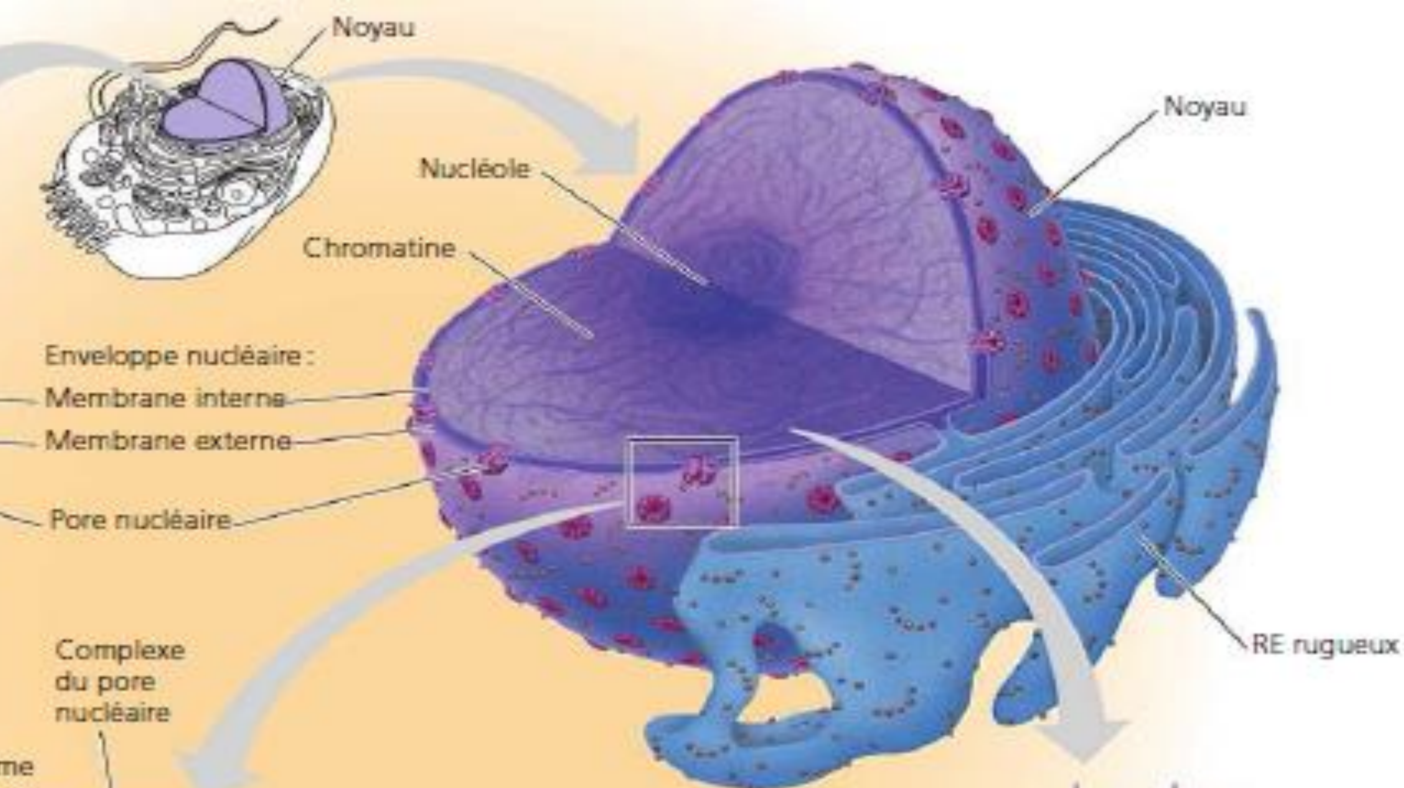
Cycle cellulaire

- Interphase
- Mitose
- Méiose





▲ **Surface de l'enveloppe nucléaire.** Micrographie (MET) d'un échantillon préparé au moyen d'une technique spéciale appelée cryodécapage.



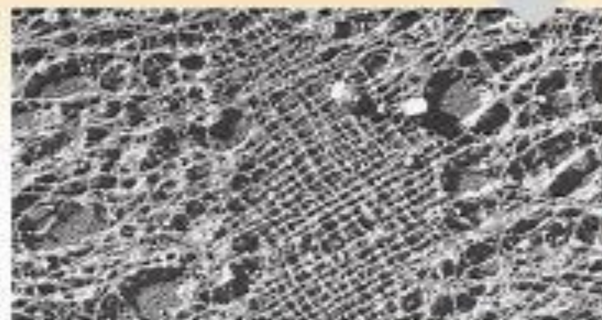


◄ **Agrandissement d'une portion de l'enveloppe nucléaire**

▲ **Chromatine.** Partie d'un chromosome d'une cellule qui n'est pas en train de se diviser ; le complexe formé par l'ADN (en bleu) et les protéines (en violet) montre deux états d'enroulements. La portion la plus épaisse est aussi parfois organisée en larges boucles.



▲ **Complexe du pore nucléaire (MET).** Chaque pore est entouré de sous-unités protéiques.



◄ **Lamina nucléaire (MET).** Un réseau de filaments intermédiaires tapisse la membrane interne de l'enveloppe nucléaire.

INTRODUCTION
Noyau

- Le noyau est le compartiment délimité par **l'enveloppe nucléaire qui sépare** le **nucléoplasme du cytoplasme.**
- -centre organisateur de la cellule.
- -présent dans la cellule **eucaryote** en **interphase et** disparaît au moment de la division cellulaire.
- Organite volumineux
- -20 à 25 % **du volume cellulaire selon le type de cellule**
- -Contient **l'information génétique: Chez l'Homme on** estime entre 20 000 et 25 000 gènes.
- -Caractérisé par :
- **taille:** Volume donné par le rapport nucléo-cytoplasmique : Vn/Vc
- **Forme:** Fonction du type cellulaire arrondi , ovale, allongé, zigzag, polylobé…
- **nombre:** absent (hématie, kératinocyte), un **,** jusqu'à plusieurs noyaux par cellule.
- **position:** centrale, refoulée à la base ou périphérique.

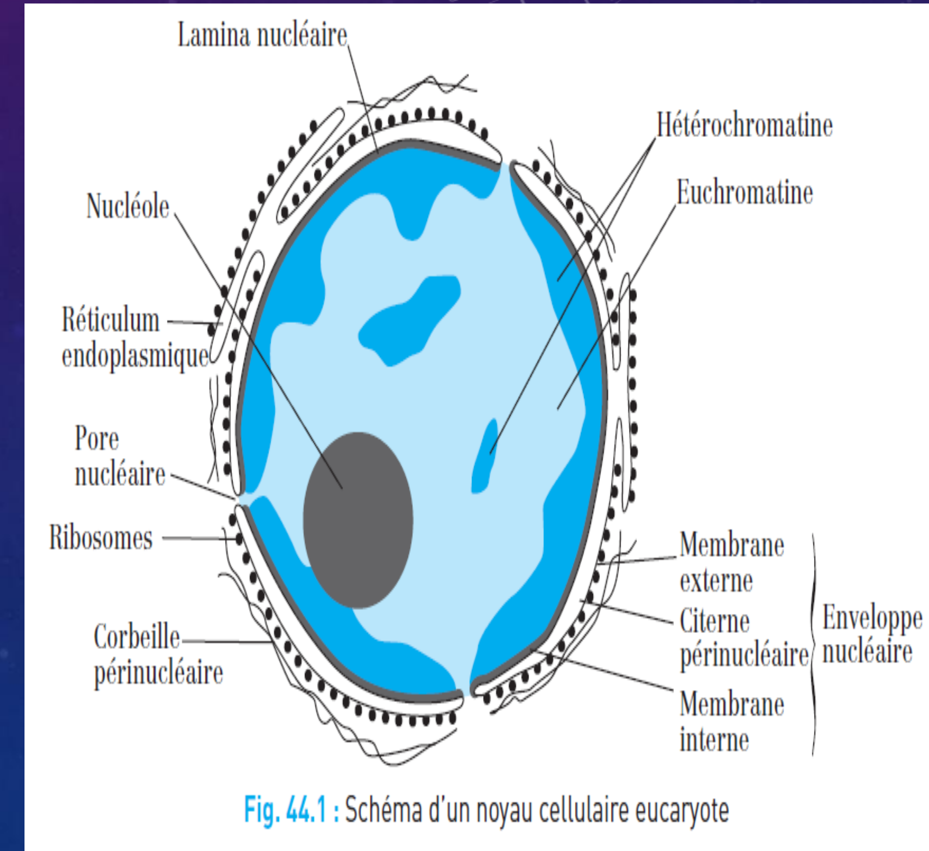
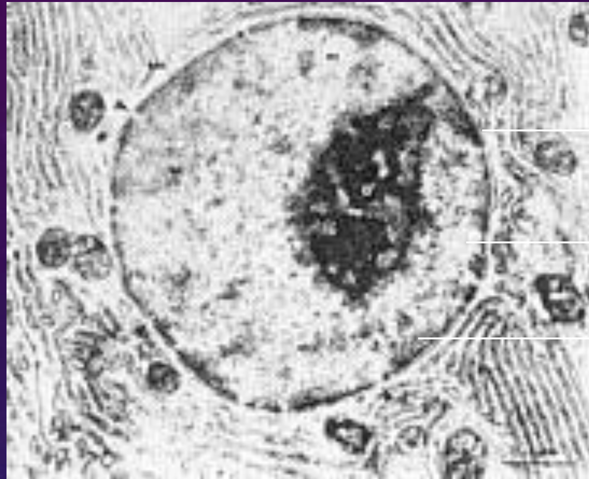


Fig. 44.1 : Schéma d'un noyau cellulaire eucaryote

La chromatine

La **chromatine, présente dans le noyau sous une forme plus ou moins** compactée, est constituée d’ADN (le **génome) et de protéines.**

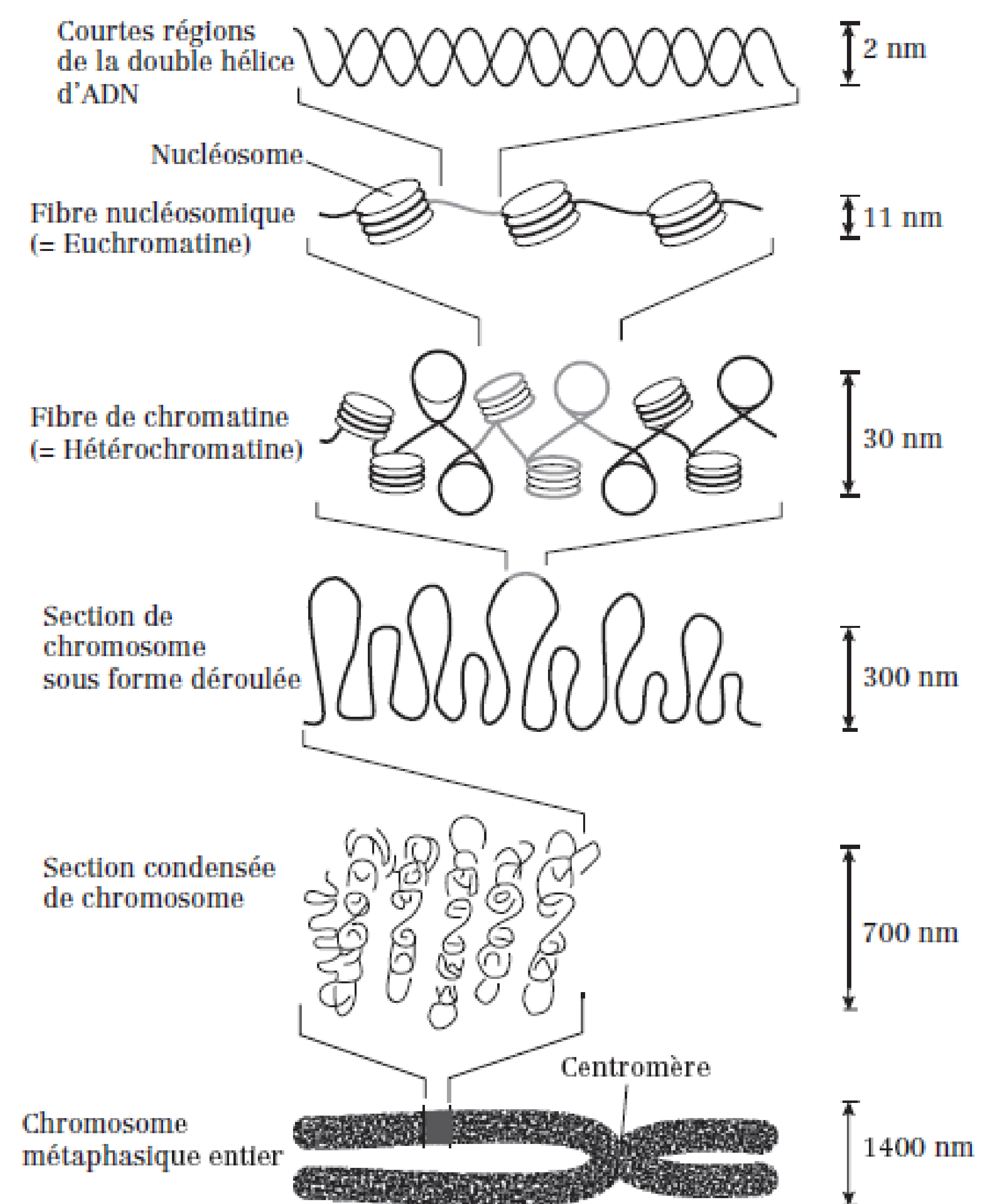


membrane nucléaire

euchromatine

hétérochromatine

- La chromatine ce présente au MET sous deux aspects:
- **Hétérochromatine**
- **Euchromatine**



RÉSULTAT NET : CHAQUE MOLÉCULE D’ADN A ÉTÉ EMPAQUETÉE DANS UN CHROMOSOME MITOTIQUE QUI EST 10 000 FOIS PLUS COURT QUE SA LONGUEUR DÉROULÉE

Fig. 46.1 : Empaquetage de la chromatine

La chromatine

L'euchromatine = Fibres de type A = 11 nm de diamètre
 la chromatine décondensée. Elle est constituée de **fibres nucléosomiques (11 nm). Elle est accessible aux ARN polymérases** et est donc active d'un point de vue transcriptionnel.

L'hétérochromatine = Fibres de type B = 30 nm de diamètre
est plus dense aux électrons que l'euchromatine.
Une partie est plus concentrée à la périphérie du noyau et autour des nucléoles.
80 à 90 % de l'ADN nucléaire est sous forme d'hétérochromatine.
Elle est inactive d'un point de vue transcriptionnel. Il en existe deux formes :

– **l'hétérochromatine constitutive ;** fragments d'ADN qui ne sont jamais transcrits. **centromères et des télomères**

– **l'hétérochromatine facultative;** fragments d'ADN non transcrits dans la cellule où ils sont observés mais qui peuvent être transcrits dans d'autres types cellulaires (ou dans la même cellule dans un autre état de différenciation).

Elle explique en partie les phénomènes de **différenciation cellulaire.**

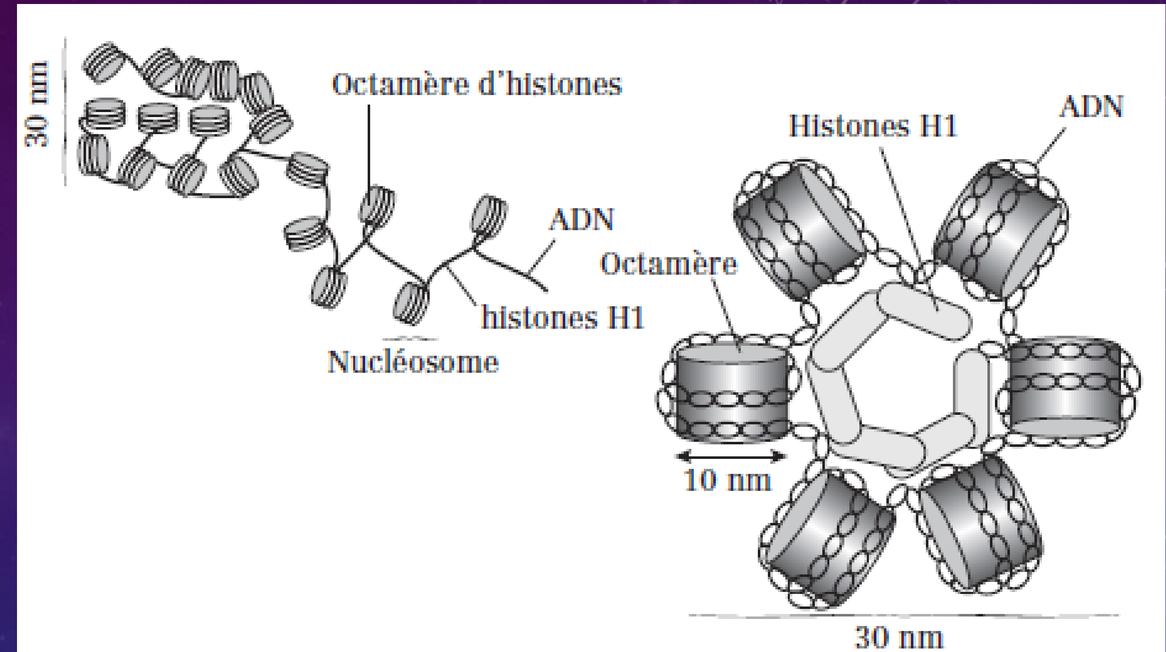


Fig. 47.1 : Niveau supérieur de condensation conduisant aux fibres chromatiniennes de type B

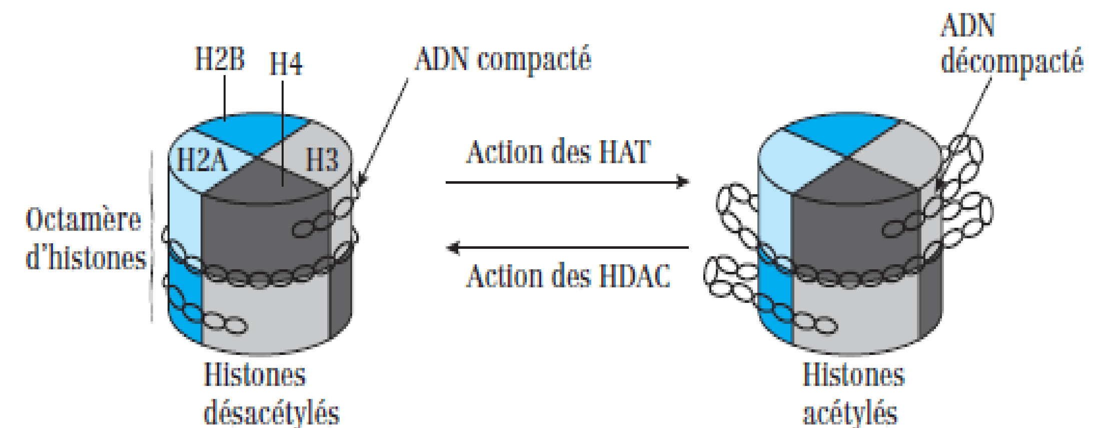


Fig.47.2 : Acétylation et désacétylation des histones nucléosomiques

LE CHROMOSOME MÉTAPHASIQUE

Le génome humain est composé de :

– 22 paires d'autosomes ;

– 1 paire de gonosomes (chromosomes sexuels) : XX ou XY.

C'est au cours de la métaphase de mitose qu'on peut le mieux observer les chromosomes au microscope optique.

Chaque chromosome métaphasique est composé de trois régions :

– le **centromère (= constriction primaire);**

– les **télomères ;**

– les 2 **chromatides.**

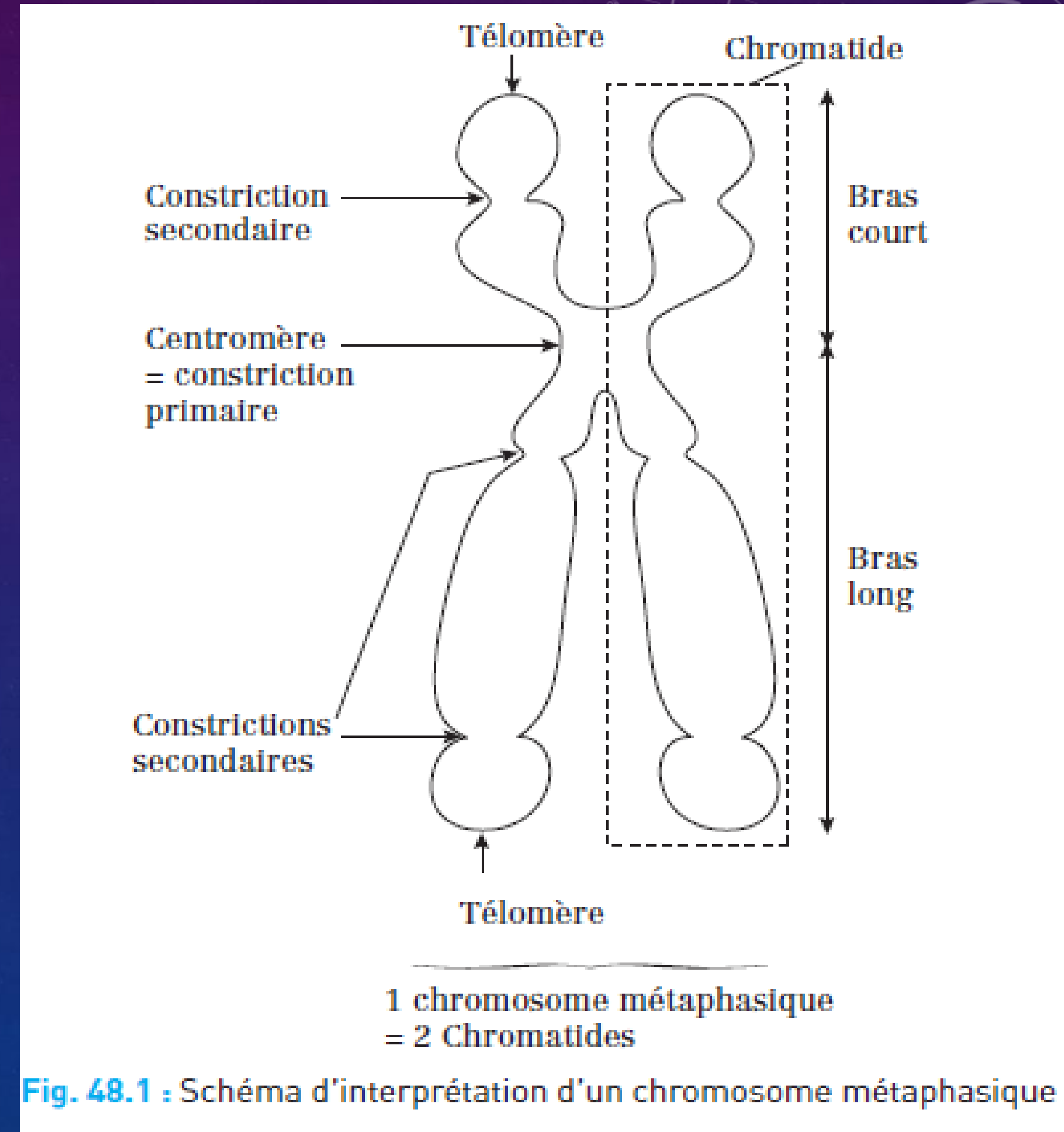


Fig. 48.1 : Schéma d'interprétation d'un chromosome métaphasique

L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE CONDUIT À LA SYNTHÈSE D'ARN (ACIDE RIBONUCLÉIQUE)

La **transcription, a lieu dans le noyau et** conduit à la formation de différents types d'ARN dont les principaux sont :

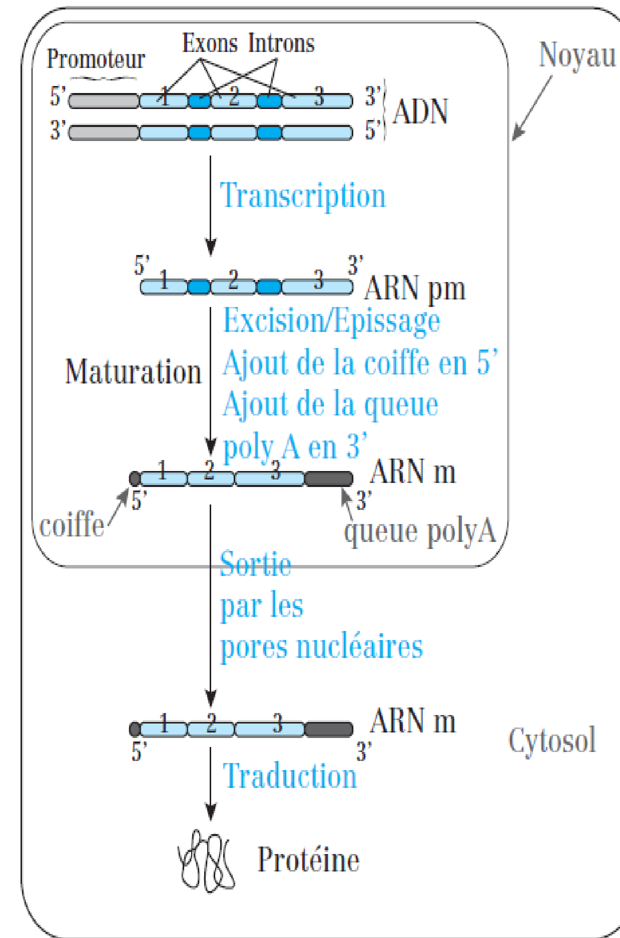
- **Les ARN messagers (ARNm), environ 2 % des ARN cellulaires.**
- **Les ARN de transfert (ARNt), environ 18 % des ARN cellulaires.**
- **Les ARN ribosomaux (ARNr), environ 82 % des ARN.**
- Il existe d'autres ARN (< 1% des ARN) intervenant dans d'autres processus :

– **Intranucléaires : les petits ARN nucléaires (snRNA = *small nuclear* RNA).**

-**Nucléolaires** (**snoRNA** *= small nucleolar RNA) interviennent dans la* maturation des ARNr.

– **Cytosoliques : l'ARN 7S (SRP).**

a) Eucaryotes



b) Procaryotes

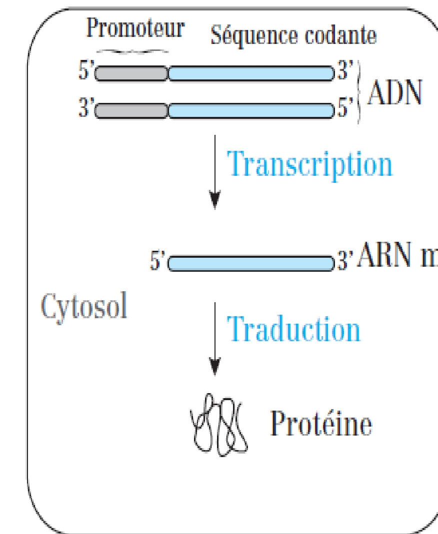


Fig. 45.1 : Résumé des étapes conduisant des gènes aux protéines chez les eucaryotes (a) et procaryotes (b)

Les échanges nucléo-cytoplasmiques

Les échanges se déroulent dans les deux sens :

- Du cytosol vers le nucléoplasme = Import.
- Du nucléoplasme vers le cytosol = Export.

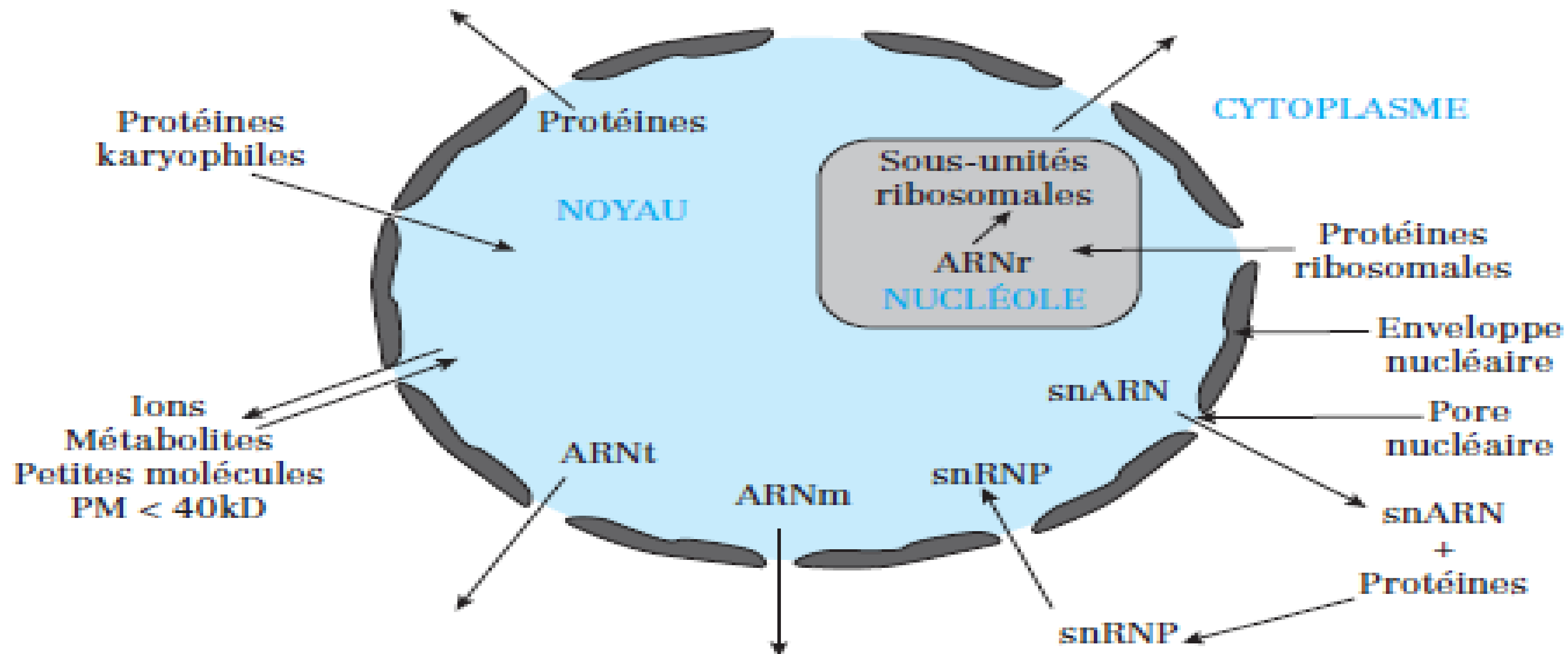


Fig. 50.1 : Les échanges nucléocytoplasmiques

Parmi les protéines karyophiles (ayant une affinité pour le noyau), on citera par exemple les lamines et les protéines associées à l'ADN pour former la chromatine, les histones, les protéines impliquées dans la réplication et la transcription (polymérases).

STRUCTURE DE PORE NUCLÉAIRE

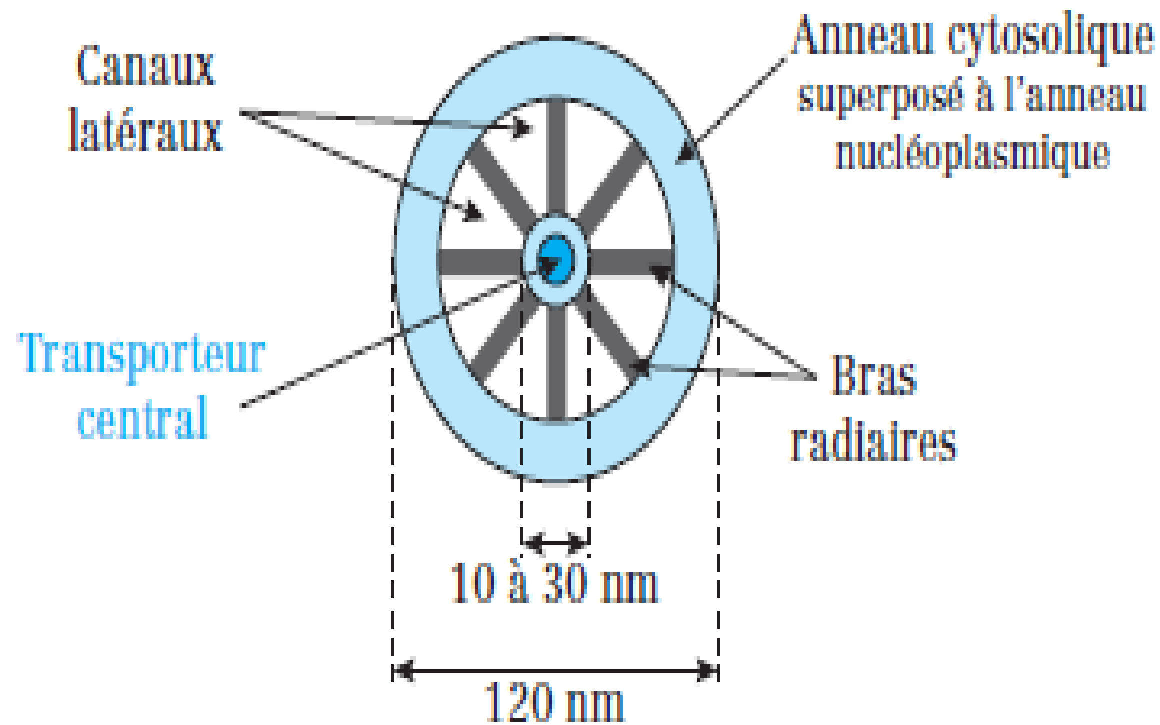


Fig. 49.2 : Pore nucléaire vu de dessus (depuis le cytosol)

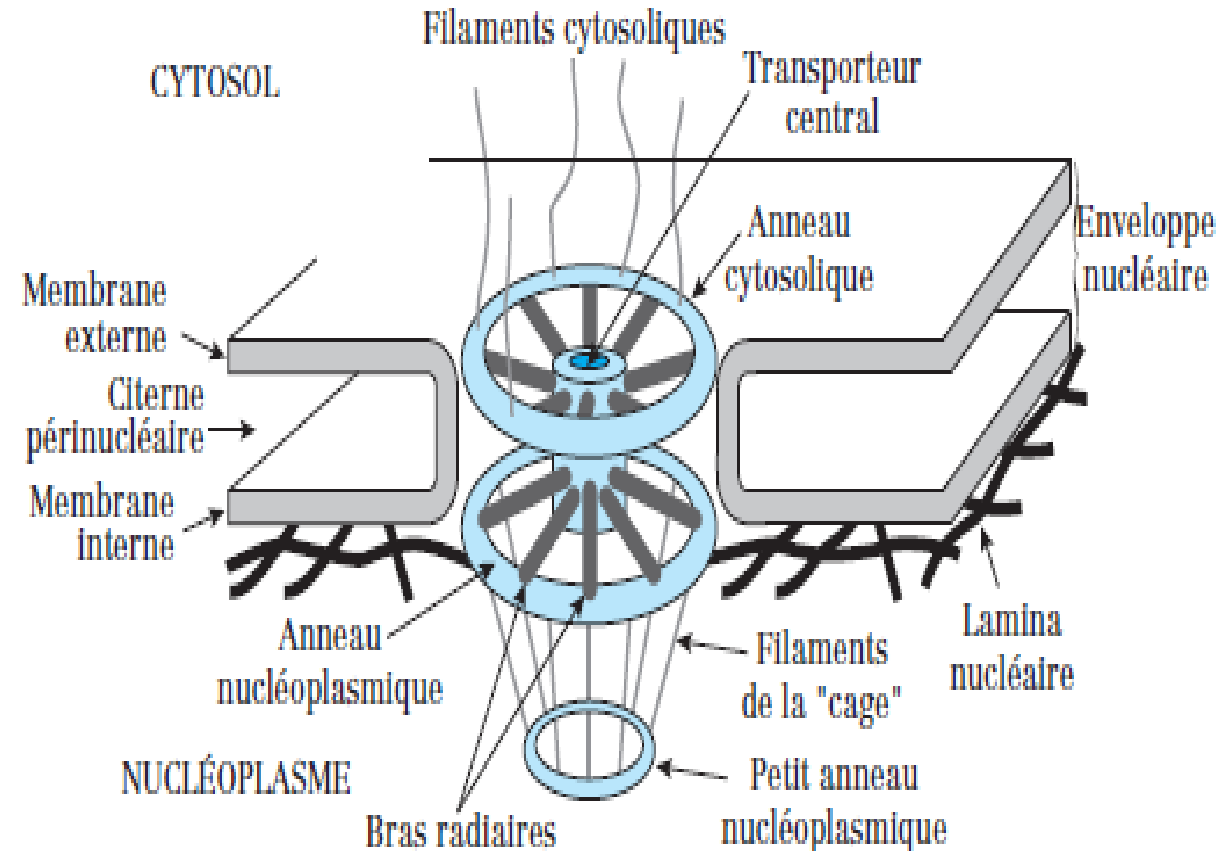
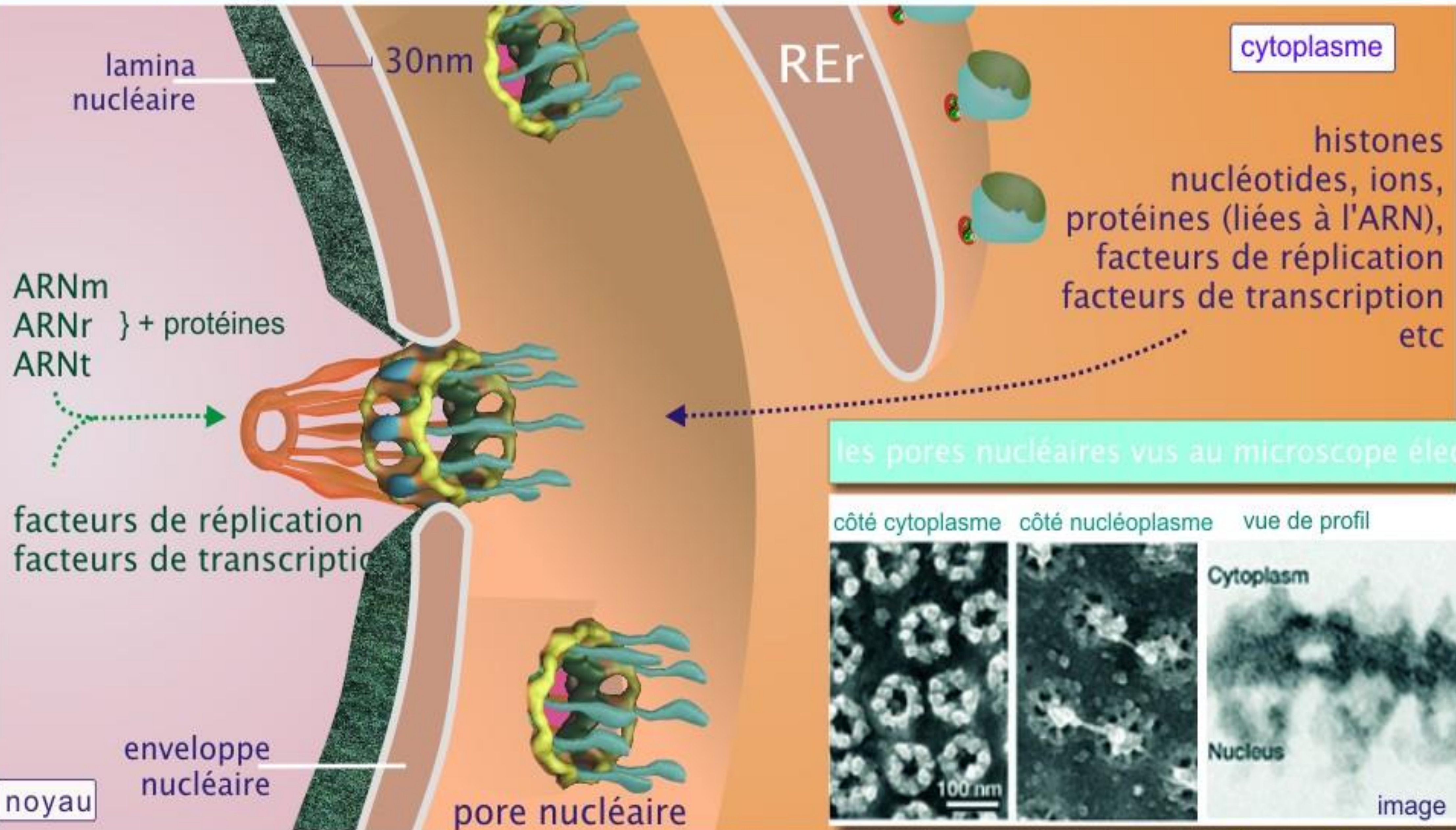


Fig. 49.1 : Un pore nucléaire vu de profil

l'enveloppe nucléaire et ses pores qui réalisent un passage sélectif et facilité



Fahrenkrog & Aebi, Nat Rev Mol Cell 2003;4:2:757

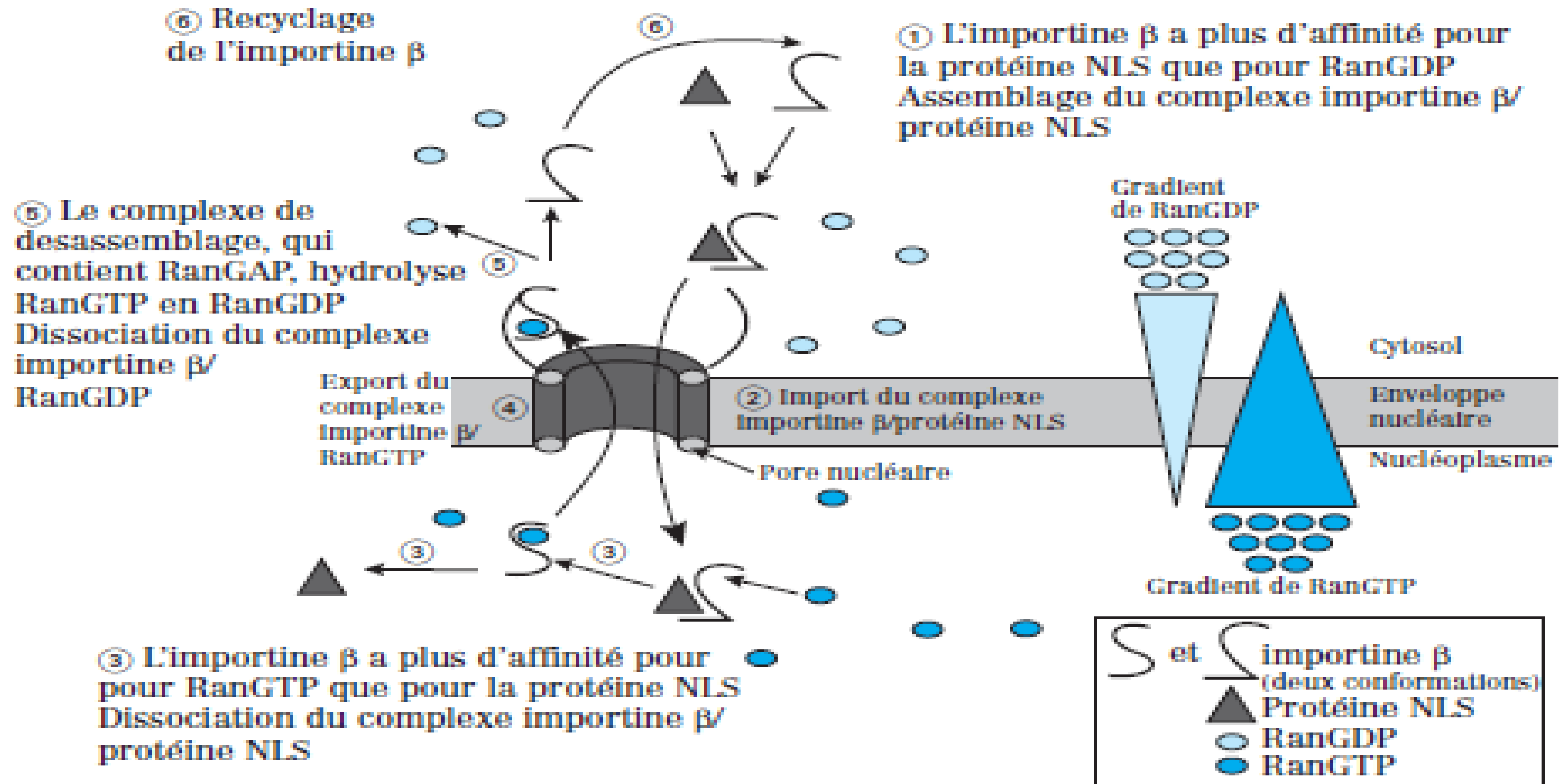


Fig. 50.2 : Import des protéines portant la séquence NLS

LE NUCLÉOLE

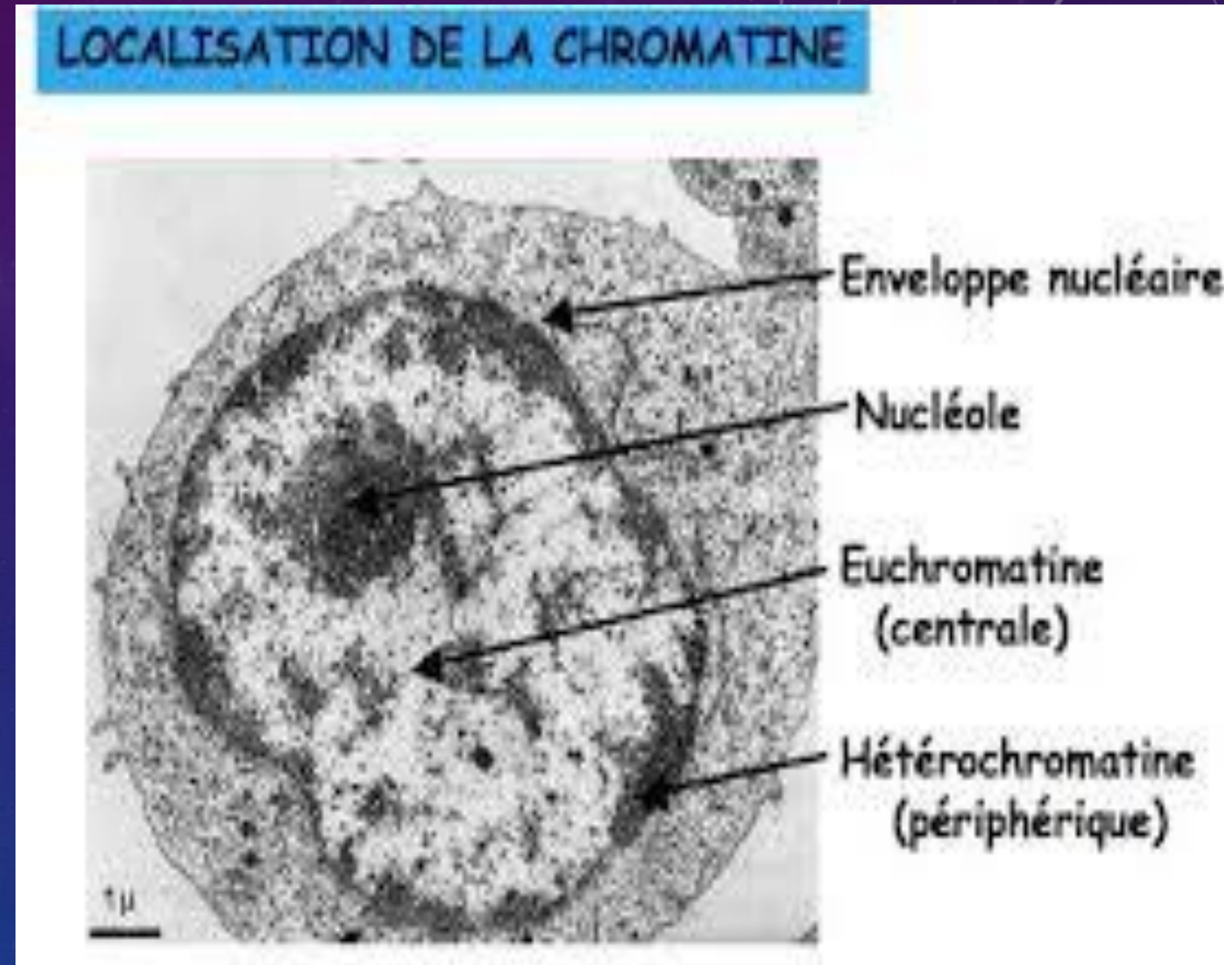
Structure

Le nucléole est le site de biosynthèse des ribosomes (la cellule peut en synthétiser 2 000 à 3 000/min). La transcription des ARNr (sauf le 5S) et leur maturation conduisent à la formation des sous-unités des ribosomes.

Il peut y avoir plusieurs nucléoles par noyau.

Le **nucléole :**

- est **dépourvu de membrane ;**
- **disparaît au début de la mitose et se reconstitue à la fin de cette dernière ;**
- est **associé à une hétérochromatine dense constitutive, abondante à la** périphérie du nucléole, et qui s'enfonce au coeur de la structure en se mêlant étroitement aux autres constituants nucléolaires.



ORGANISATION DE L'ADN RIBOSOMAL NUCLÉOLAIRE ET SYNTHÈSE DES ARNr

- Le génome humain comporte **150 à 200 copies identiques du gène codant** les 3 ARNr nucléolaires (18S,5.8S et 28S).
- Les copies sont localisées au niveau de régions des bras courts de 5 paires de chromosomes (13, 14, 15, 21 et 22).
- Sur un même chromosome, les gènes nucléolaires sont séparés par **des espaceurs intergéniques non transcrits.**
- **Au sein d'un même gène nucléolaire,** les régions d'ADN codant pour le 3 ARNr sont séparées par des **espaceurs intragéniques transcrits.**

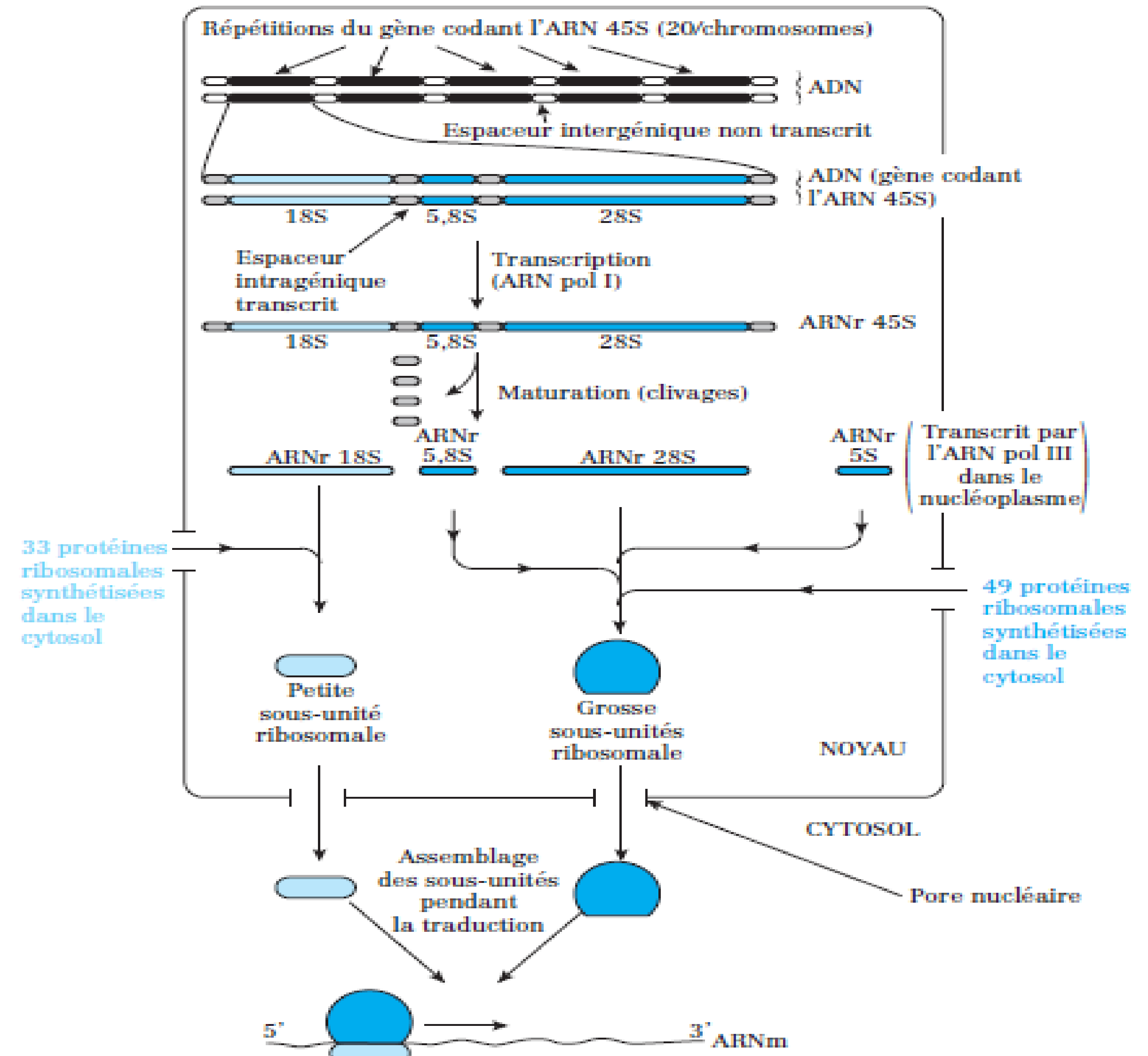


Fig. 51.2 : Synthèse des sous-unités ribosomales dans le nucléole

COMPARTIMENTATION DU NUCLÉOLE

Après observation du nucléole au MET, on observe plusieurs compartiments :

- **Le centre fibrillaire : il correspond aux espaceurs intergéniques non transcrits. Il peut être présent en un ou plusieurs exemplaires par nucléole.**
- **Le composant fibrillaire dense : il est plus dense aux électrons et entoure** le centre fibrillaire. C'est le **site de maturation des ARNr.**
- **Le composant granulaire : c'est le site de stockage des particules préribosomiques** avant leur exportation, et de diverses protéines ribosomales.

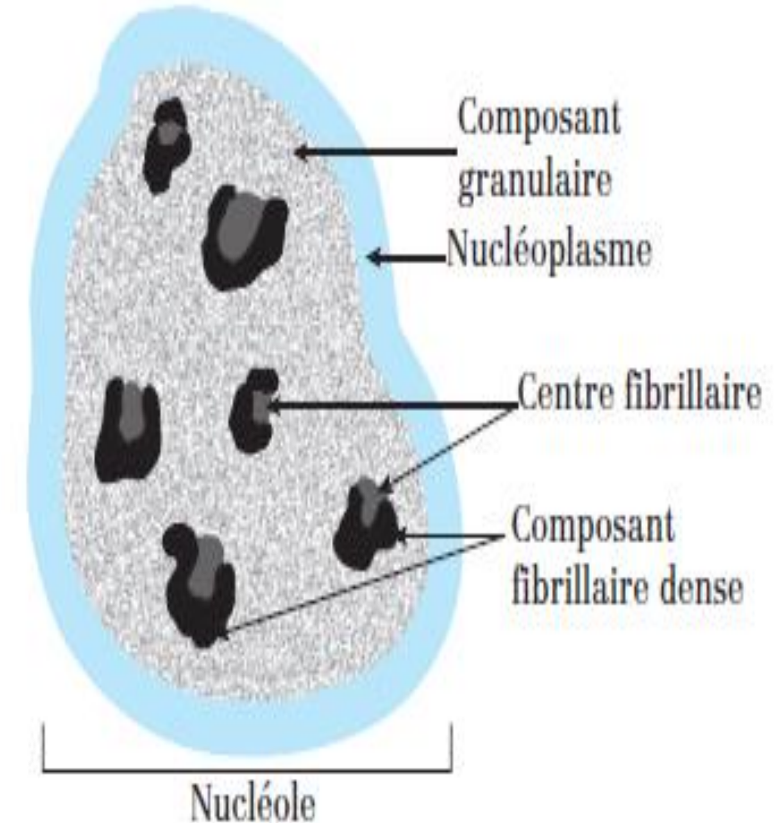
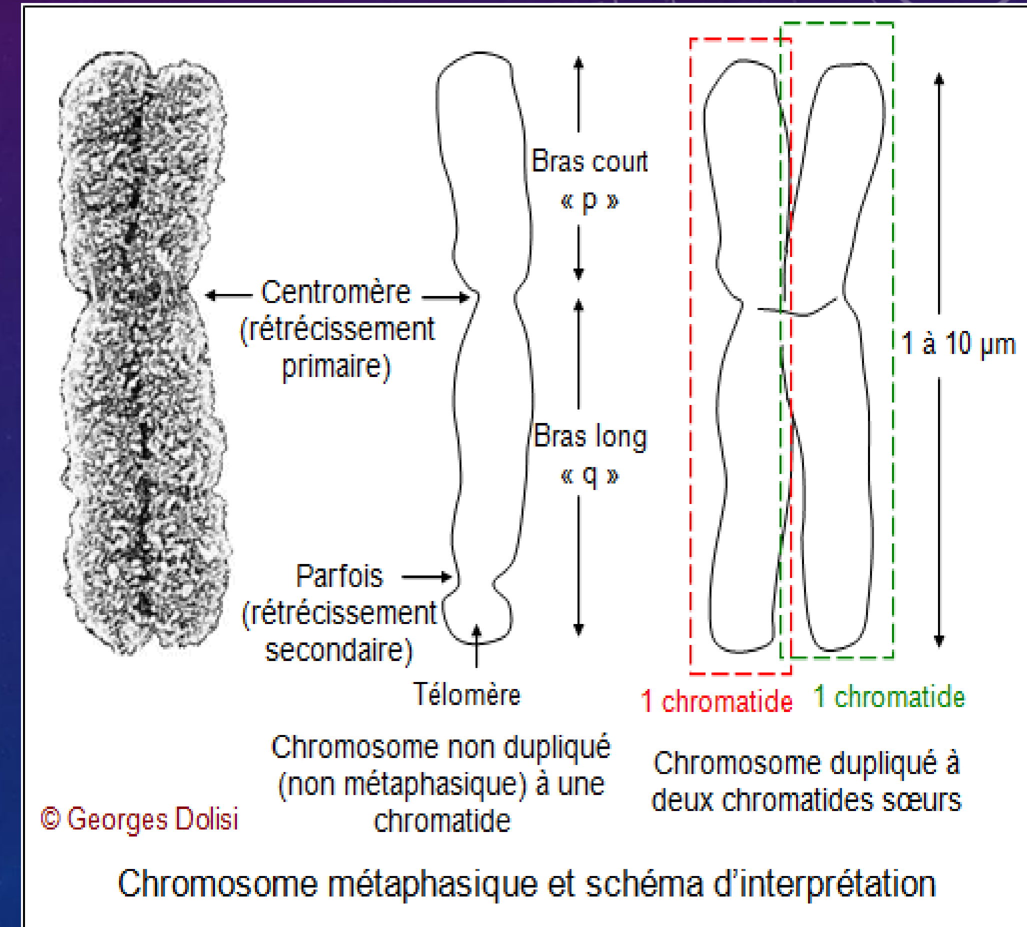


Fig. 51.1 : Les compartiments du nucléole observés au microscope électronique à transmission (MET)

QUELQUES RAPPELS IMPORTANTS

- **Chromosome** : c'est le support de l'information génétique.
- **Gamète** : du grec *gamos* [gam(o)-, gamét(o)-, -gamie], mariage, désigne les cellules reproductrices.
  Germinal(e) : du latin *germen* [germe, germin(o)-], se rapporte à la lignée des éléments reproducteurs d'un être vivant, par opposition au soma ou corps, ensemble de tous les autres tissus de l'organisme.
  Haploïde : du grec *haploos*, *haploûs* [haplo-], simple et du grec *eidos*, [-oïde, -oïdal, -oïdien], qui a l'apparence.
- **Diploïde** : du grec *diploos* [dipl(o)-], double et du grec *eidos*, [-oïde, -oïdal, -oïdien], qui a l'apparence.
- **Caryocinèse**, littéralement division du noyau, correspond à l'apparition des chromosomes et à leur partition en deux lots.
- **Cytodiérèse** correspond à la partition en deux du cytoplasme et à la séparation des deux cellules filles.



Chromosome métaphasique et schéma d'interprétation

- Les trois classes de microtubules du fuseau achromatique
  - MT astraux
  - MT du kinétochore
  - MT chevauchant (polaires)
- Toutes les extrémités – sont vers le centrosome



Ultra structure de microtubules kinétochoriens

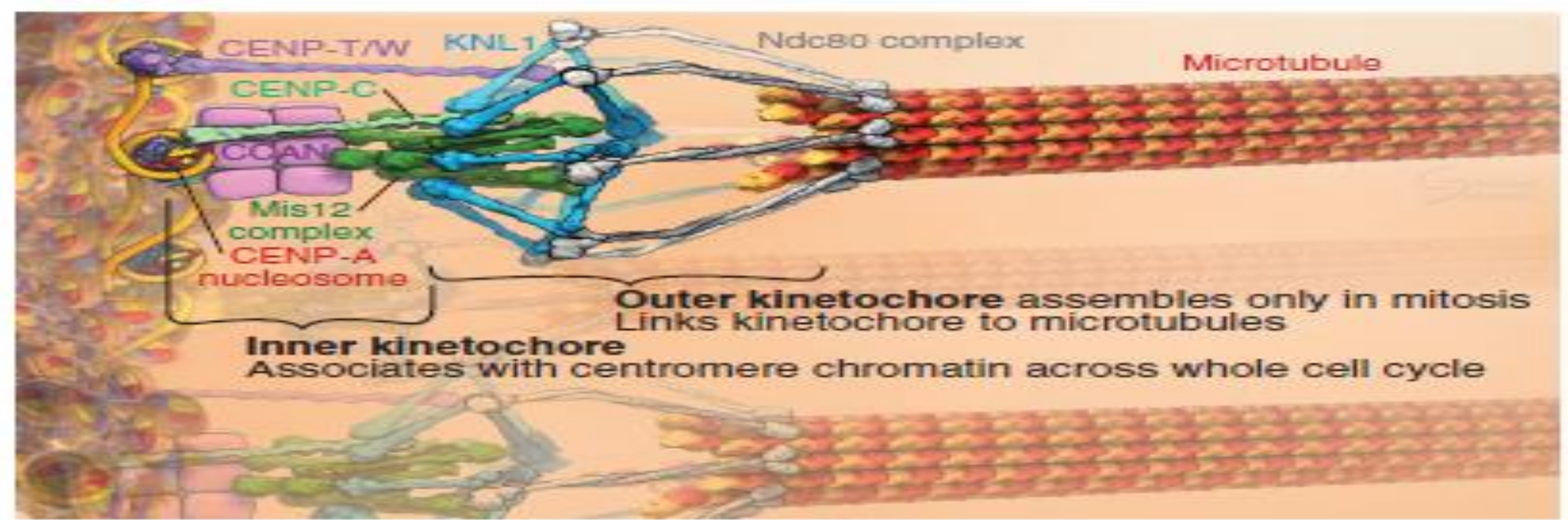
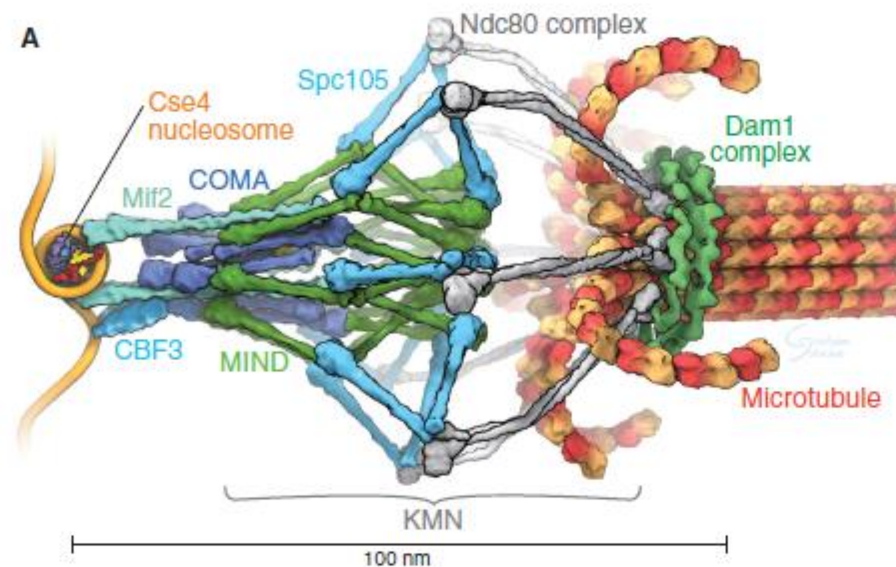


FIGURE 8.21 HYPOTHETICAL MODEL FOR THE ORGANIZATION OF THE VERTEBRATE KINETOCHORE. Protein complexes discussed in the text are indicated.



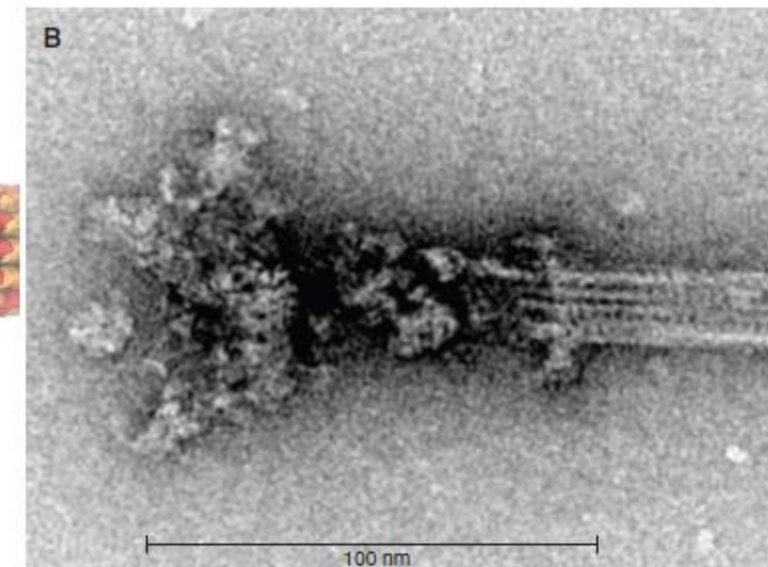


FIGURE 8.22 MODEL FOR THE ORGANIZATION OF THE BUDDING YEAST KINETOCHORE AND MICROGRAPH OF AN ISOLATED KINETOCHORE. A, Hypothetical diagram of budding yeast kinetochore (for discussion of the yeast centromere DNA, see Chapter 7). **B,** Electron micrograph of a budding yeast kinetochore attached to a microtubule. (**B,** From Gonen S, Akiyoshi B, Iadanza MG, et al. The structure of purified kinetochores reveals multiple microtubule-attachment sites. *Nat Struct Mol Biol*. 2012;19:925–929.)

Le cycle cellulaire

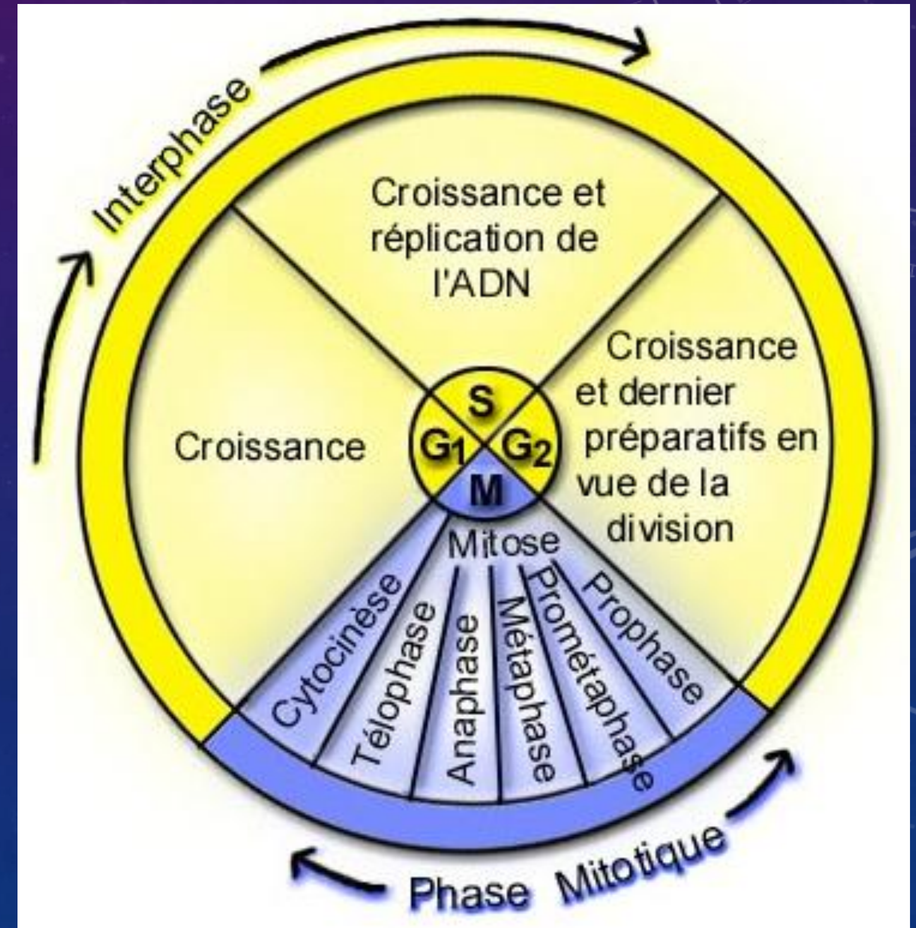
Le **cycle cellulaire** est l'ensemble des étapes qui constituent et délimitent la vie d'une cellule. Ce cycle est composé de plusieurs phases de croissance dans lesquelles la cellule grossit et duplique son matériel génétique (interphase) et d'une phase où celle-ci se divise (mitose) pour donner naissance à deux cellules filles identiques (dans le cas de la mitose). Les cellules filles reproduiront ce cycle, et ainsi de suite.

Il existe **4 phases:**

1. phase G1
2. phase S
3. phase G2
4. **phase M = la mitose**

(phases 1 à 3) **interphase**

L'interphase est le temps où la cellule ne se divise pas.



Représentation du cycle cellulaire

DURÉE DU CYCLE CELLULAIRE

- Les durées des différentes phases du cycle cellulaire ont pu être mesurées *in vitro* en condition optimale:
- Chez les procaryotes (bactéries) : environ 20 minutes (*Escerichia.coli* possède un cycle de 20 minutes pile)
- Chez les eucaryotes :
  - levure : 1h30 à 2 heures
  - fibroblastes (humains) 16 à 24 heures.
- Avec, selon les espèces et les types cellulaires :
- Phase G1 : quelques heures à plusieurs années.
- Phase S : 6 à 20 heures.
- Phase G2 : 2 à 6 heures.
- Phase M : 1 à 2 heures.

INTERPHASE

PHASE G_1 :

- G est la première lettre de l'anglais "Gap" ou Gap of time", intervalle.
- C'est l'intervalle de temps qui s'écoule entre la fin de la mitose et le début de la phase suivante.
- Pendant cette phase la cellule:
- contrôle sa taille et son environnement.
- si elle n'a pas encore commencé à répliquer son ADN elle peut entrer dans un état quiescent appelé G_0, (G zéro) qui peut durer de quelques jours à plusieurs années.
- qui ne se divise plus reste en phase G_1 jusqu'à sa mort.

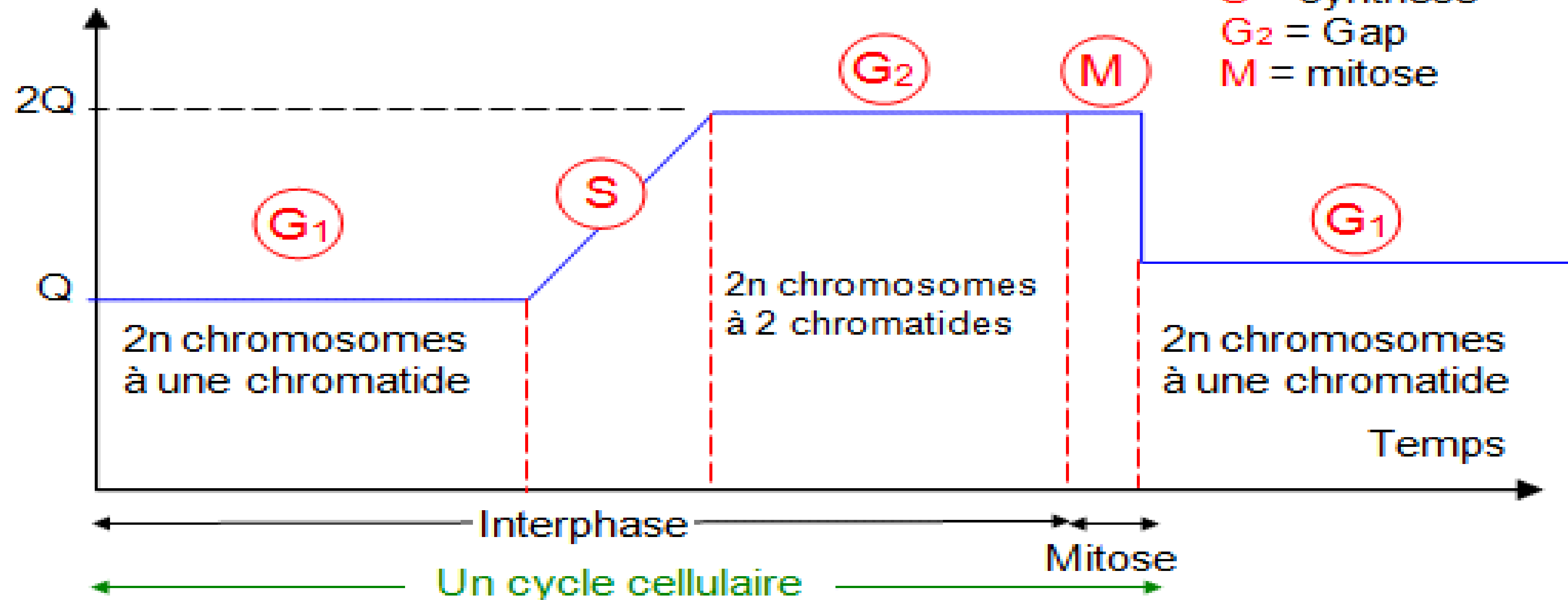
INTERPHASE
PHASE S :

- Pendant cette phase, l'ADN va être entièrement répliqué, grâce à l'ADN polymérase.
- Transcription de beaucoup d'ARNm codant pour les protéines d'histones qui seront utilisées pour compacter la molécule d'ADN.
- Au début de la phase le chromosome est fait d'une chromatide et en fin de phase le chromosome sera composé de deux chromatides assemblées au centromère.
- Dans le cytoplasme, le complexe centriolaire (le centrosome) se réplique durant la phase S.
- Chaque centriole père donne naissance à un centriole fils, chaque centriole père et fils s'assemblent.
- Ces centrioles fils s'entourent de microtubules rayonnants et deviennent des centrioles pères à leur tour.
- Cette réplication des centrioles est dite semi-conservative.
- Les deux centrosomes formés vont s'écarter pour former plutard les deux pôles.

INTERPHASE
PHASE G2 :

- Cette phase commence une fois la réplication de l'ADN terminée.
- La croissance de la cellule est terminée, mais elle continuera à remplir ses fonctions.
- Pendant cette phase, les centrosomes se répliquent, ils permettront le bon déroulement de la mitose.

  Cette phase se termine en passant le point de contrôle G2, où la mitose commence.



Evolution de la masse d'ADN dans une cellule pendant le cycle cellulaire

PROPHASE

Membrane plasmique

Nucléole en voie de disparition

Centromères avec kinétochores attachés

Cytoplasme

Les centrosomes se séparent et formeront les pôles du fuseau

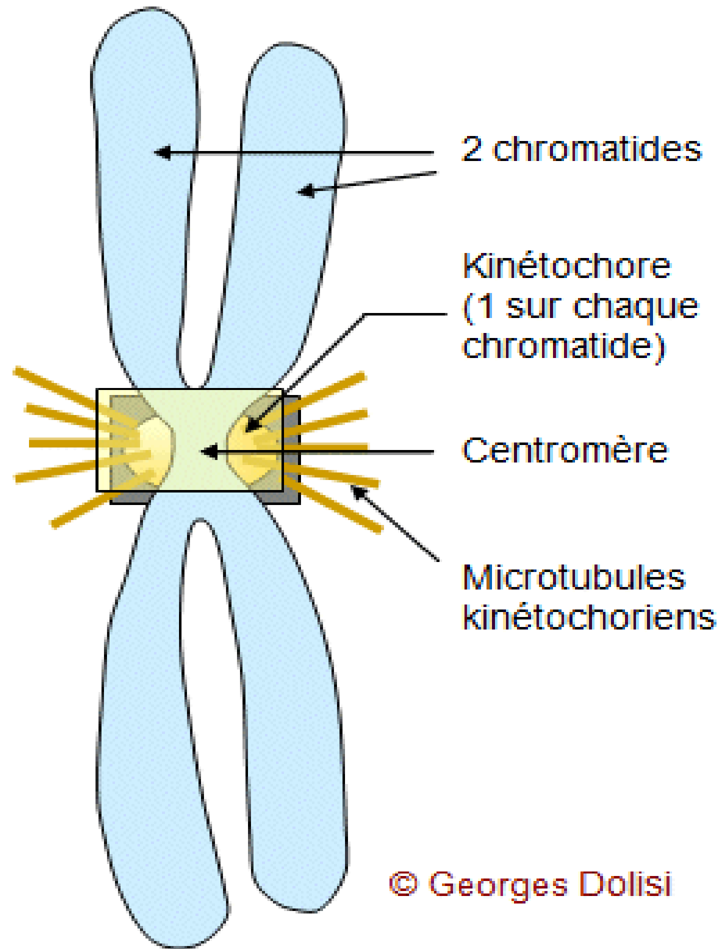
Enveloppe nucléaire

Microtubules polaires

Prophase

Les chromosomes sont en train de se condenser ; ils sont formés de deux chromatides sœurs qui se sépareront en anaphase au niveau du centromère.

PROMÉTAPHASE



Exemple d'un kinétochore trilamellaire

2 centrioles dans la matrice du centrosome

Microtubule polaire

Microtubule kinétochorien

Chromosome

Vésicules de la membrane nucléaire désagrégée

Pôle du fuseau ou MTOC (microtubule organizing center)

Membrane plasmique

Cytoplasme

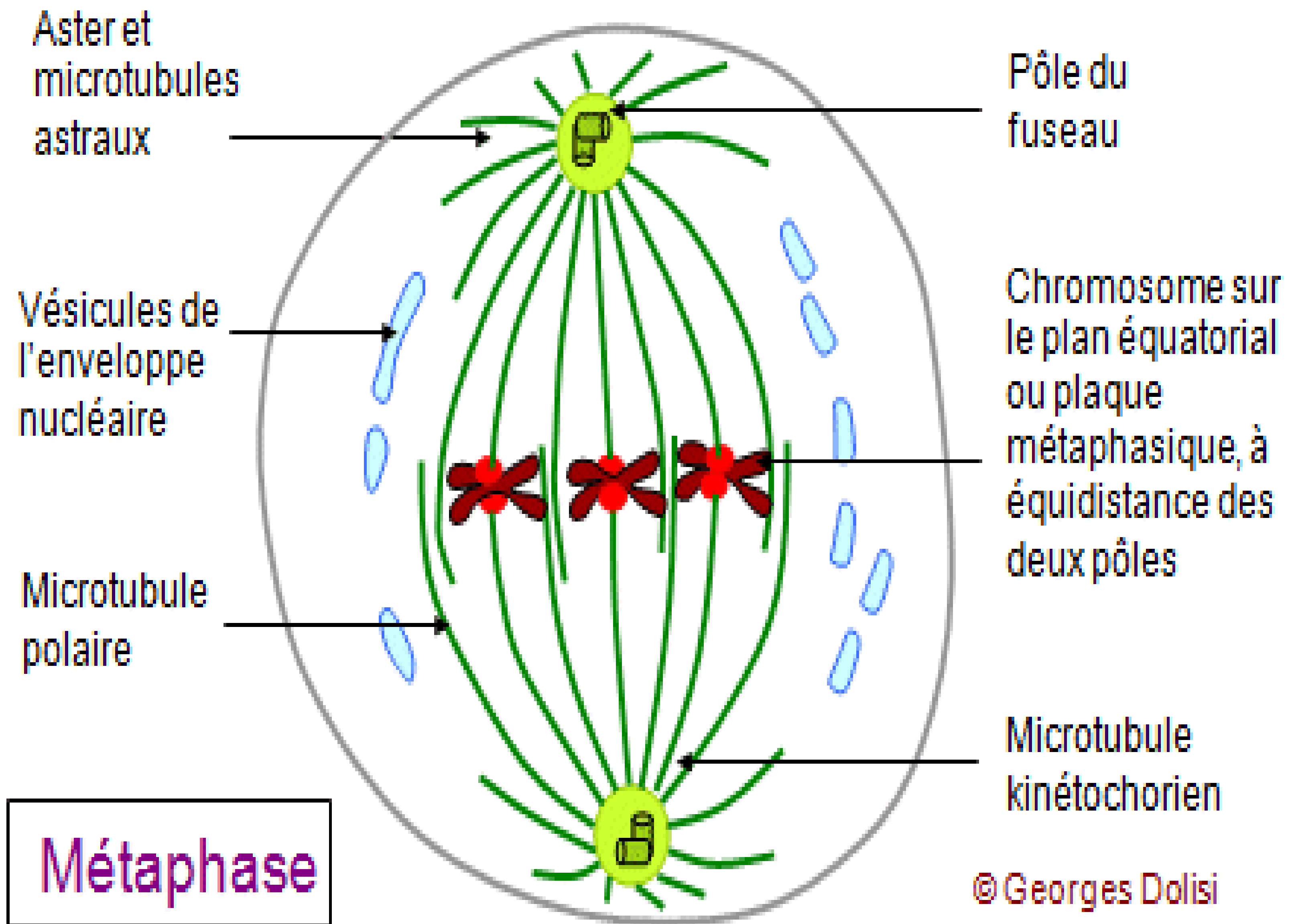
Kinétochore

Aster et microtubules astraux

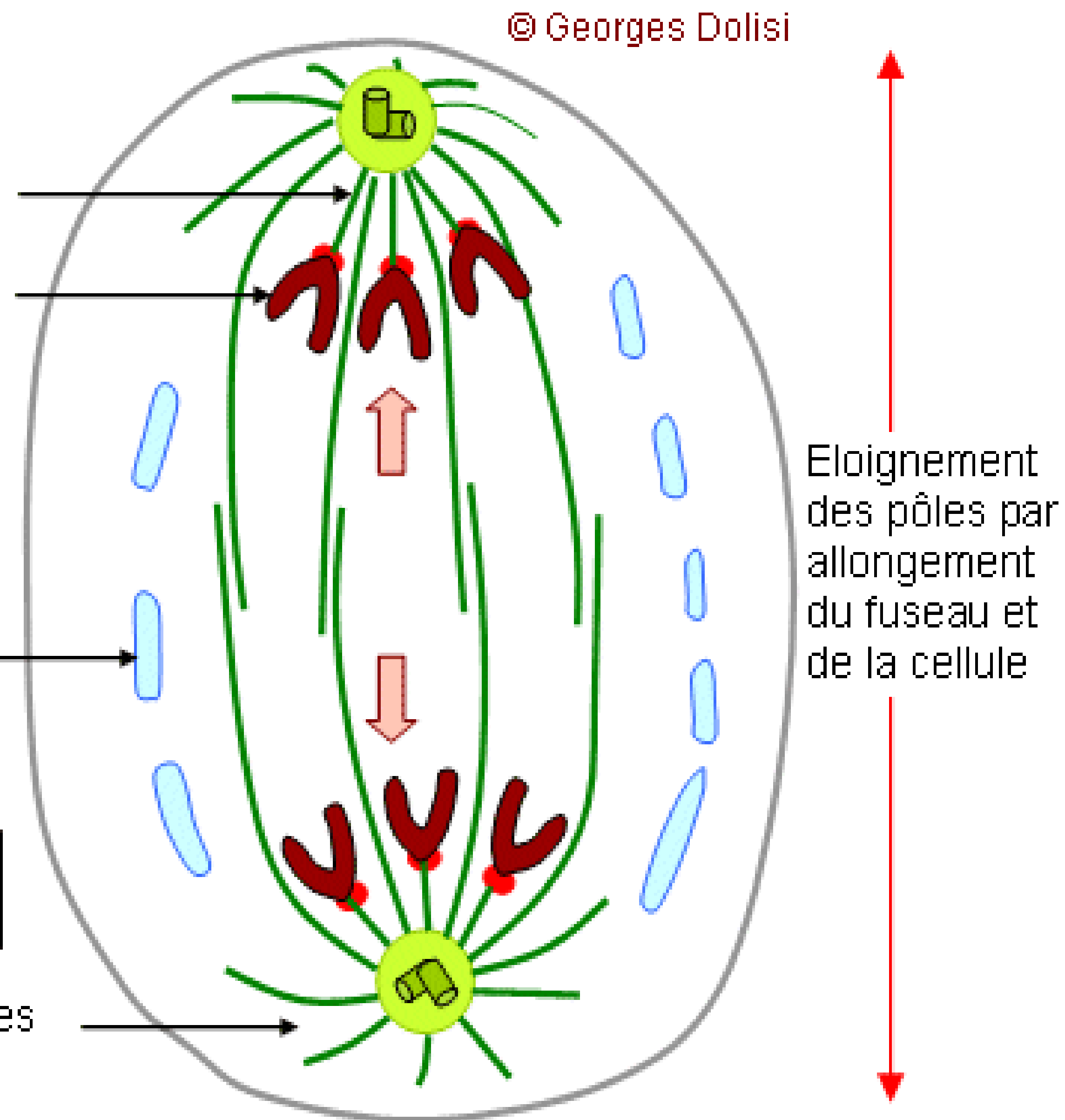
Prométaphase

Rupture de la membrane nucléaire en vésicules. Les chromosomes très condensés se lient aux kinétochores et sont animés de mouvements désordonnés.

MÉTAPHASE


Aster et microtubules astraux
Pôle du fuseau
Vésicules de l'enveloppe nucléaire
Chromosome sur le plan équatorial ou plaque métaphasique, à équidistance des deux pôles
Microtubule polaire
Microtubule kinétochorien
Métaphase
© Georges Dolisi
Déplacement des chromosomes et regroupement vers la plaque métaphasique ou plan équatorial

ANAPHASE


© Georges Dolisi
Les microtubules kinétochoriens se raccourcissent
Les chromosomes sont tirés vers les pôles en même temps que le fuseau et la cellule s'allongent
Vésicules de l'enveloppe nucléaire
Anaphase
Aster et microtubules astraux
Eloignement des pôles par allongement du fuseau et de la cellule
Raccourcissement des microtubules kinétochoriens, séparation des chromatides sœurs et allongement du fuseau et de la cellule.

TÉLOPHASE

Les chromosomes sont groupés aux pôles et commencent à se décondenser

L'enveloppe nucléaire se reconstitue

Microtubules polaires

Cytoplasme

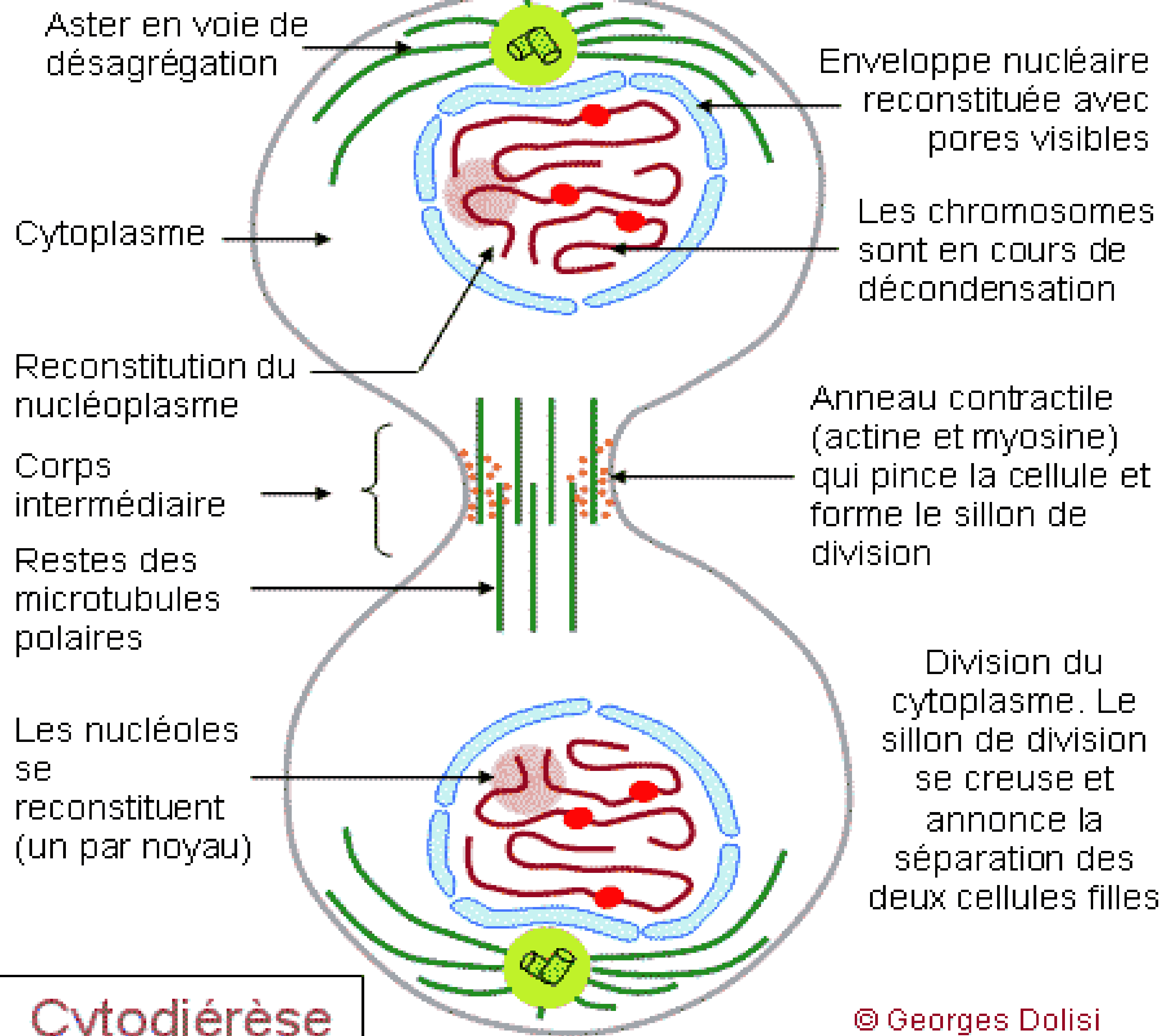
Membrane plasmique

Il n'y a plus de microtubules kinétochoriens

Télophase

Tous les chromosomes fils sont aux pôles ; les microtubules kinétochoriens ont disparu ; l'enveloppe nucléaire se reconstitue.

CYTODIÉRÈSE



La méiose

- A pour fonction de produire des cellules haploïdes (gamètes males (spermatozoïde) et femelles (ovocyte).

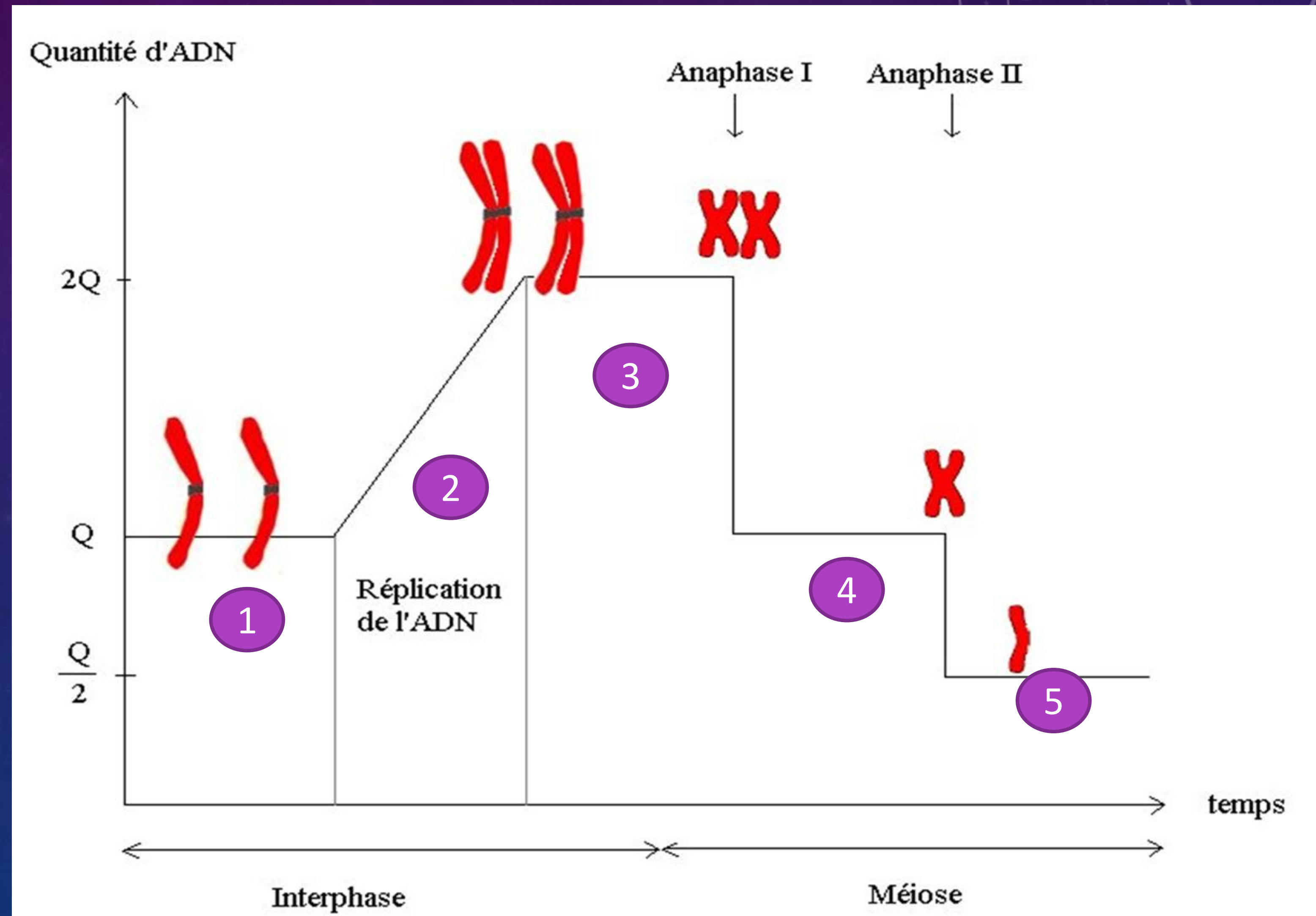
- C’est une division cellulaire réductionnelle dont le but est de réduire de moitié le nombre de chromosomes par cellule fille.

- Méiose I: phase réductionnelle

- Méiose 2: phase équationnelle

EVOLUTION DE LA QUANTITÉ D'ADN PENDANT LE CYCLE CELLULAIRE MÉIOSE

1. Cellule diploïde à 2n chromosomes monochromatidiens.
2. Synthese d'ADN= duplication.
3. Cellule diploïde à 2n chromosomes bichromatidiens.
4. Méiose: passage a une cellule haploide à n chromosome bichromatidiens.
5. Cellule haploide à n chromosome monochromatidiens.



PROPHASE I

Cette phase se divise en 5 stades

Leptotène

Zygotène

Pachytène

Diplotène

Diacinèse

Membrane plasmique

Nucléole en voie de disparition

Centromère (kinétochore non représenté)

Les centrosomes se séparent et formeront les pôles du fuseau

Désagrégation de l'enveloppe nucléaire

Microtubules polaires

Centrioles

Cytoplasme

Prophase I

© Georges Dolisi

Les chromosomes (schéma théorique avec 2n = 4) sont en train de se condenser ; ils sont formés de deux chromatides sœurs.

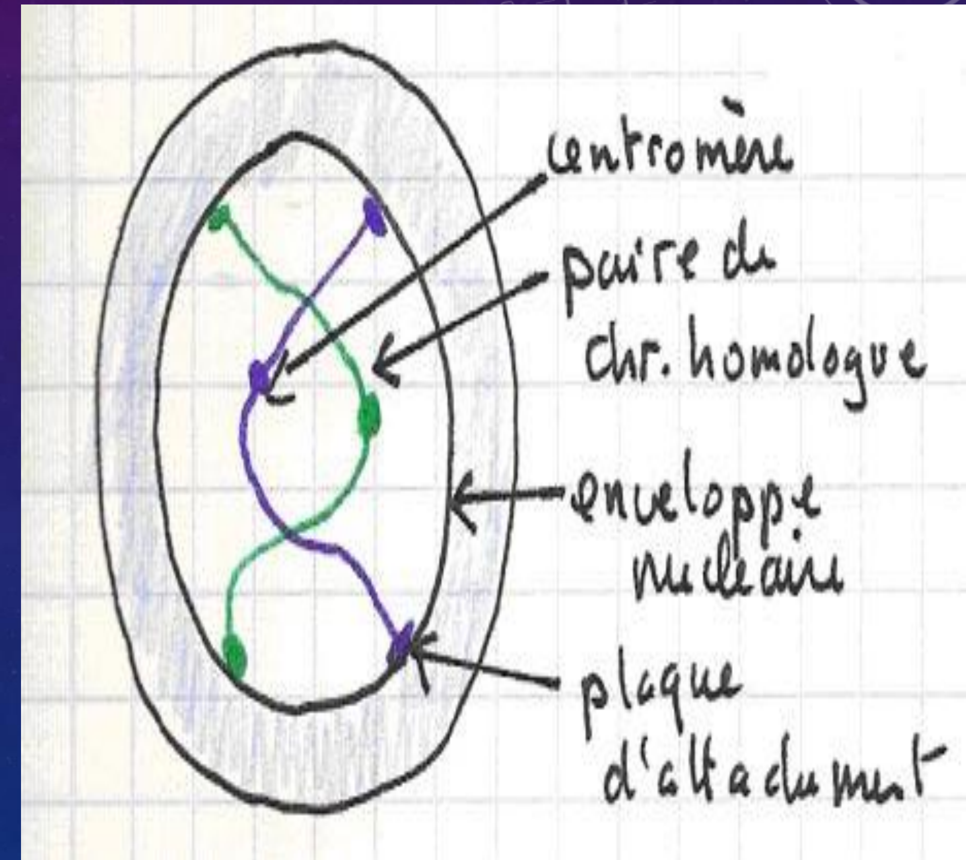
PROPHASE I

LEPTOTENE :(du grec *leptos*, mince, -**tène** : du grec *tenôn, teinô (ten-yo)*, tendon, tendre, étirer).

Pendant ce stade, les chromosomes sont déjà dupliqués, mais pas encore très condensés. C'est parce qu'ils sont encore longs et fins.

Chaque chromosome est attaché par ses deux extrémités à l'enveloppe nucléaire via une structure particulière appelée plaque d'attachement.

Bien que chaque chromosome se soit répliqué et soit constitué de deux chromatides-soeurs, ces chromatides sont étroitement accolées et chaque chromosome semble donc être unique (les chromatides ne deviendront visibles qu'en fin de prophase, soit au stade diplotène, soit lors de la diacinèse).



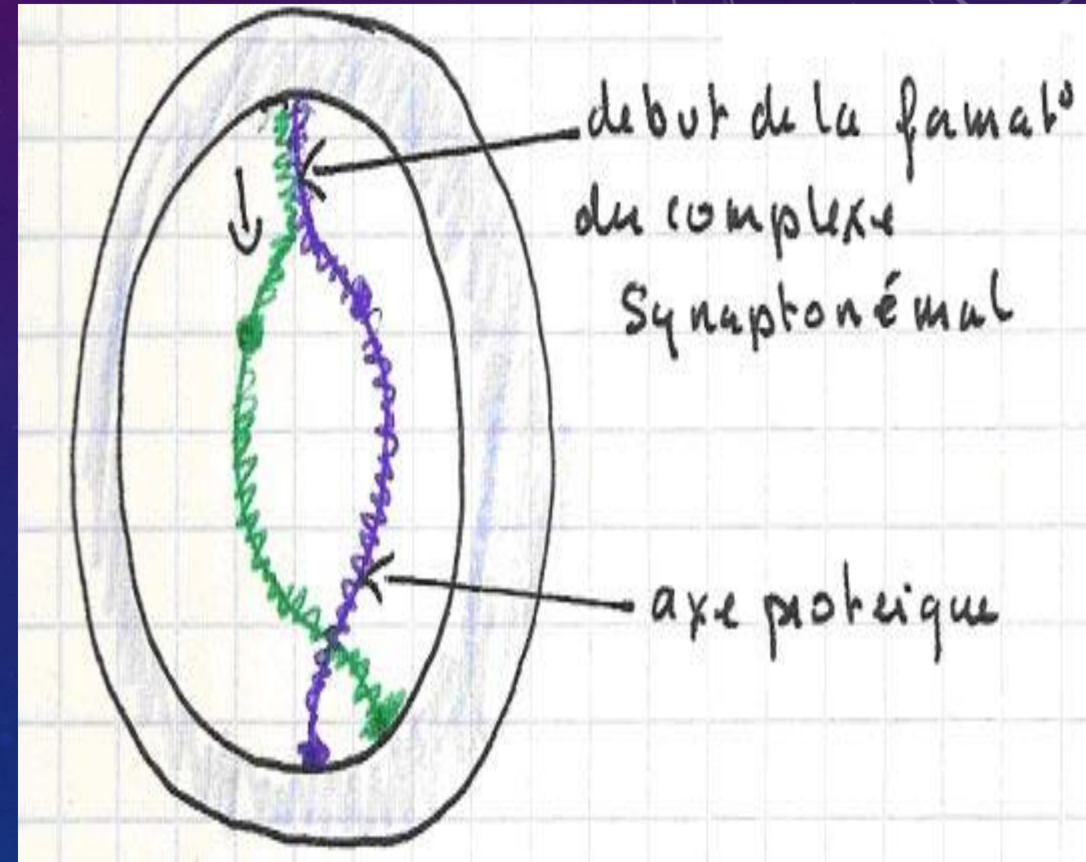
PROPHASE I

ZYGOTENE : (du grec *zugon* [zyg(o)-], paire).

Le zygotène marque le début de l'appariement deux à deux des chromosomes homologues.

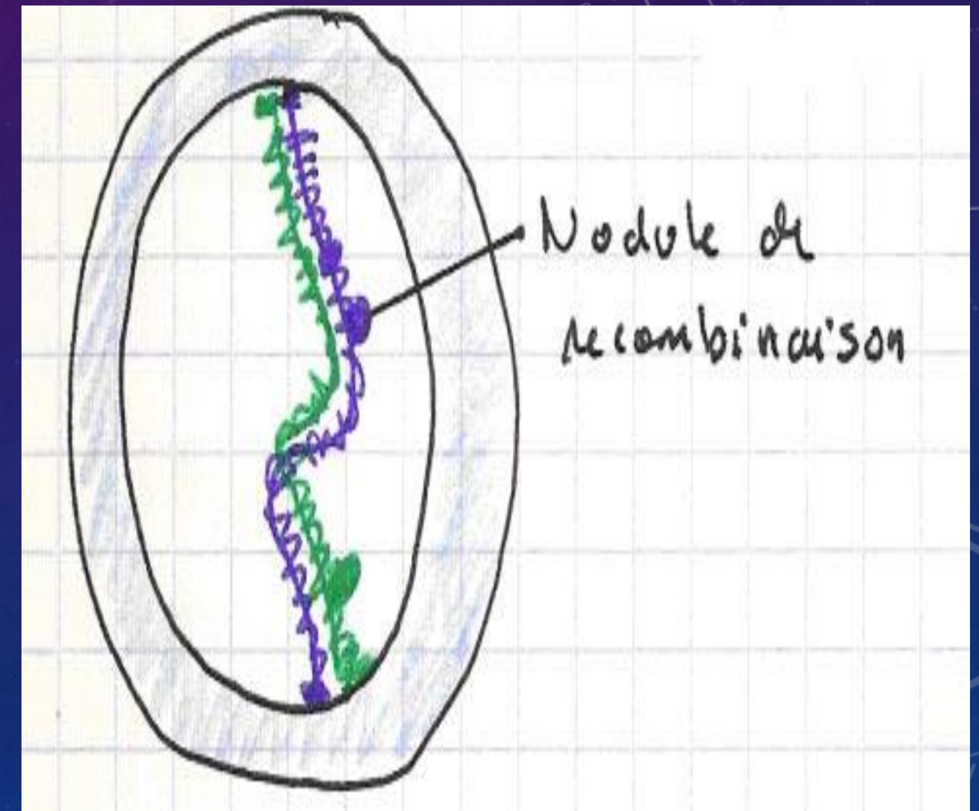
Ils sont déjà nettement plus condensés, donc plus courts et plus épais. On est en présence de bivalents. Ils sont attachés par un complexe protéique très particulier qui fonctionne un peu comme une fermeture éclair : le complexe synaptonémal.

Chaque gène serait donc juxtaposé à son gène homologue situé sur le chromosome opposé formant des bivalents ou des tetrades de chromatides.



PROPHASE I

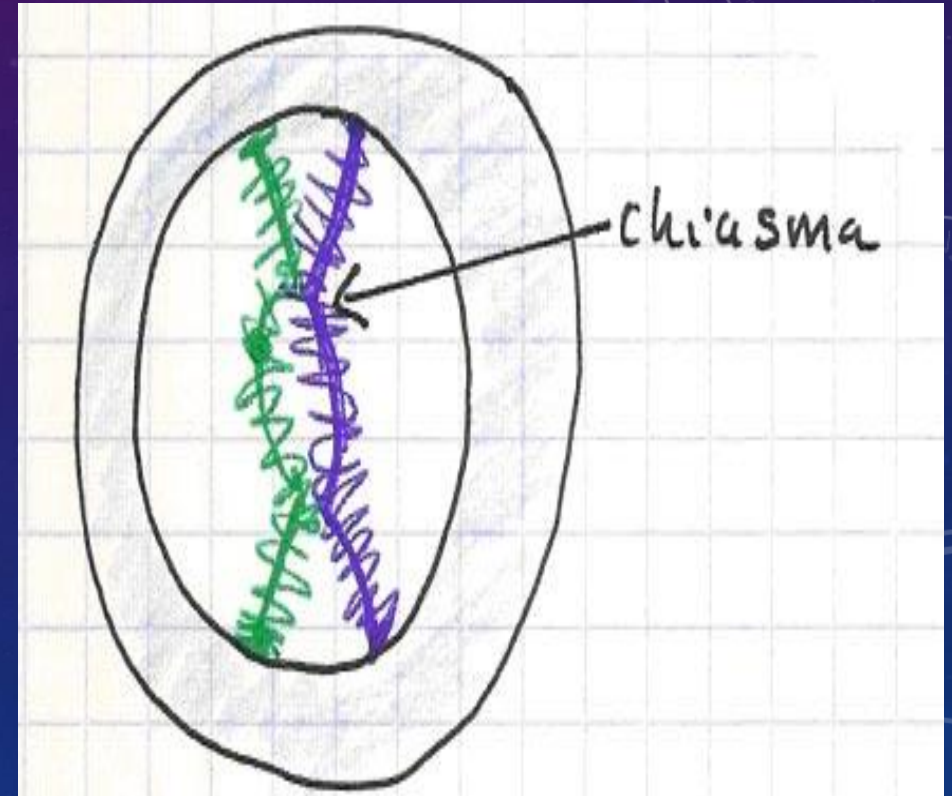
PACHYTENE Dès que l'appariement est achevé sur toute la longueur du chromosome, on dit que les cellules sont entrées dans le stade pachytène de la prophase, où elles peuvent rester pendant des jours. A ce stade, des nodules de recombinaison apparaissent par intervalles sur les complexes synaptonémaux, et l'on pense qu'ils interviennent dans les échanges chromosomiques. Ces échanges aboutissent à la formation d'enjambements entre les deux chromatides non-soeurs, c'est-à-dire l'une de chacun des deux chromosomes homologues appariés. Bien qu'invisibles au stade pachytène, chacun de ces enjambements apparaîtra plus tard sous la forme d'un chiasma.



PROPHASE I

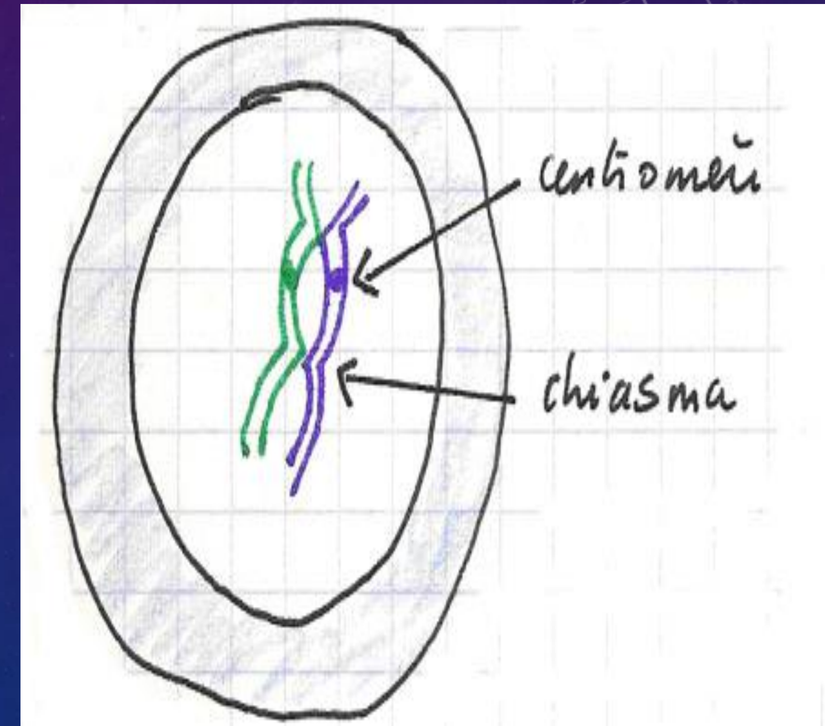
DIPLOTENE La dissociation des paires marque le début du stade diplotène de la prophase méiotique. Le complexe synaptonémal se dissout, permettant aux deux chromosomes homologues de chaque bivalent de s'éloigner à une certaine distance l'un de l'autre. Cependant, chaque bivalent reste relié au niveau d'un ou de plusieurs chiasmas, qui matérialisent les sites où a eu lieu un enjambement.

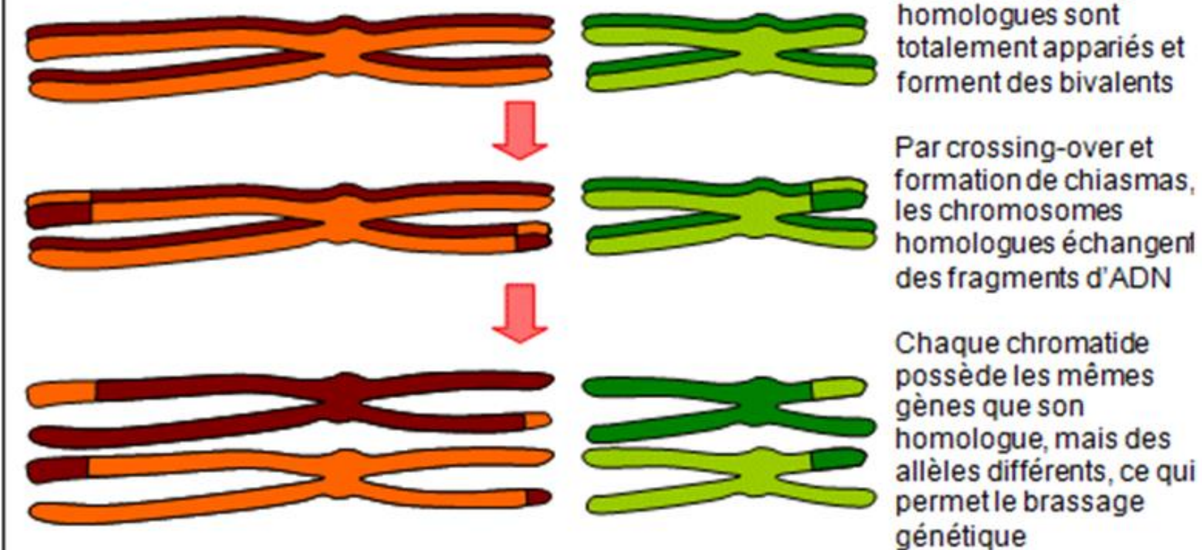
Dans les ovocytes (ovules en développement), le diplotène peut durer des mois ou des années, puisque c'est à ce stade que les chromosomes se décondensent et amorcent la synthèse de l'ARN pour fournir à l'oeuf ses matériaux de réserve. Dans certains cas extrêmes, les chromosomes diploténiques peuvent devenir extrêmement actifs dans la synthèse d'ARN et prendre une ampleur considérable.

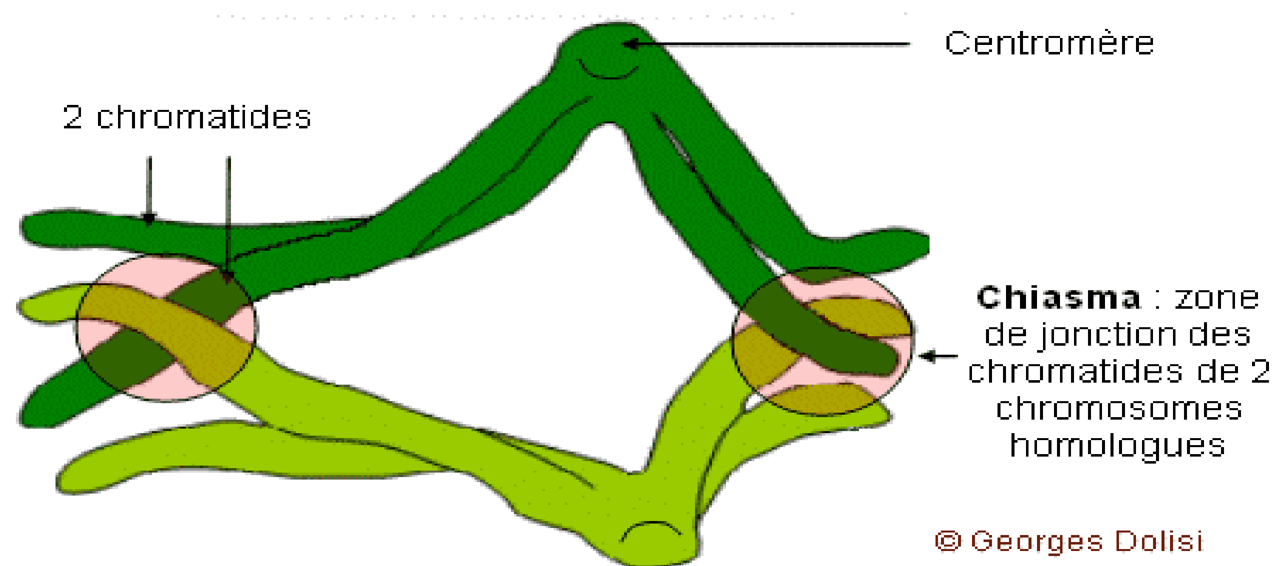


PROPHASE I

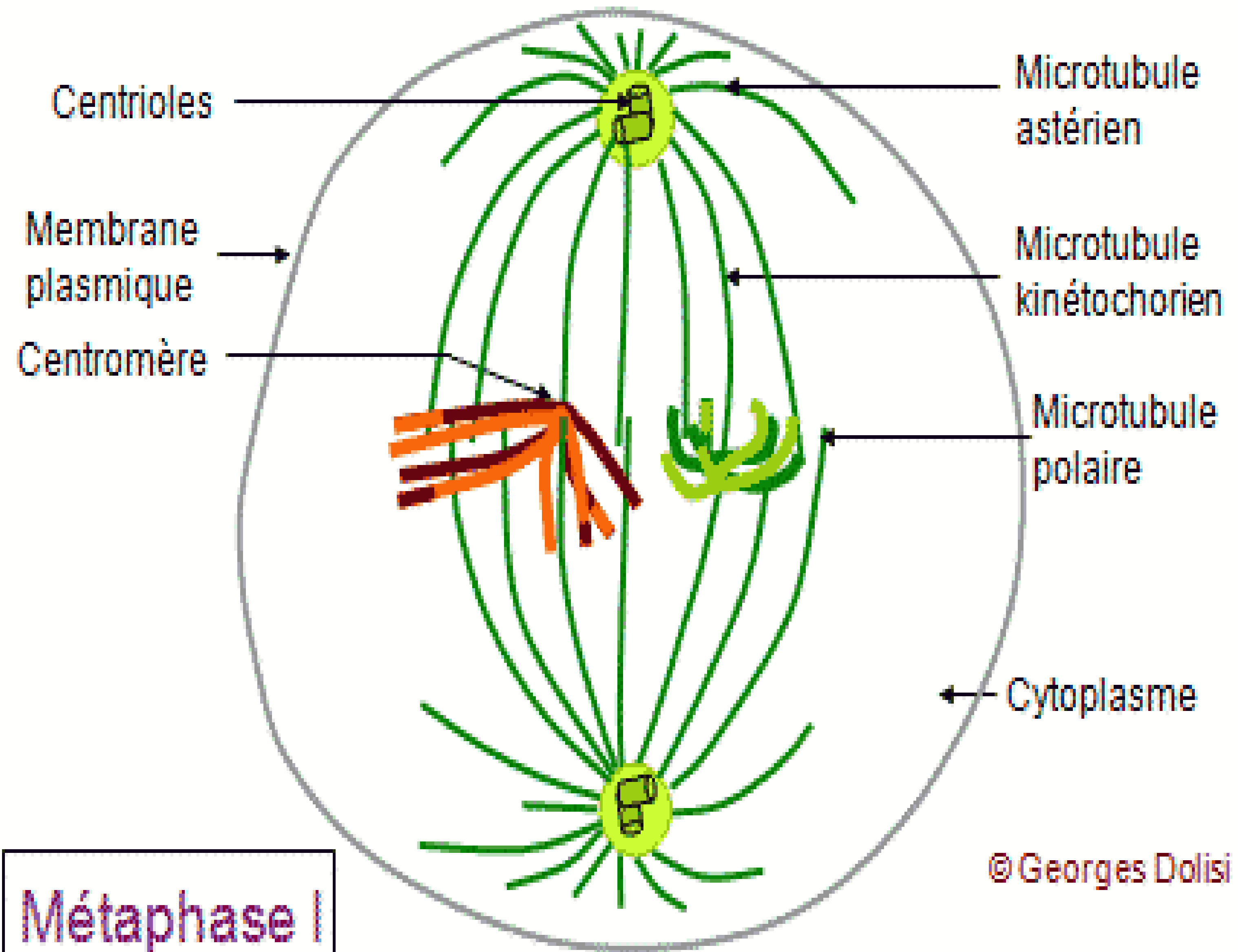
DIACINESE La cellule passe imperceptiblement du diplotène à la diacinèse, étape qui fait la transition avec la métaphase, au moment où la synthèse d'ARN cesse et les chromosomes se condensent, s'épaississent et se détachent de l'enveloppe nucléaire. Les quatre chromatides séparées de chaque bivalent sont nettement visibles, les chromatides-soeurs de chaque paire étant reliée par leurs centromères, alors que les chromatides non-soeurs ayant subi un enjambement sont reliées par les chiasmas.




© Georges Dolisi
Les chromosomes homologues sont totalement appariés et forment des bivalents
Par crossing-over et formation de chiasmas, les chromosomes homologues échangent des fragments d'ADN
Chaque chromatide possède les mêmes gènes que son homologue, mais des allèles différents, ce qui permet le brassage génétique
Les crossing-over sur les bivalents en prophase I de méiose assurent le brassage génétique

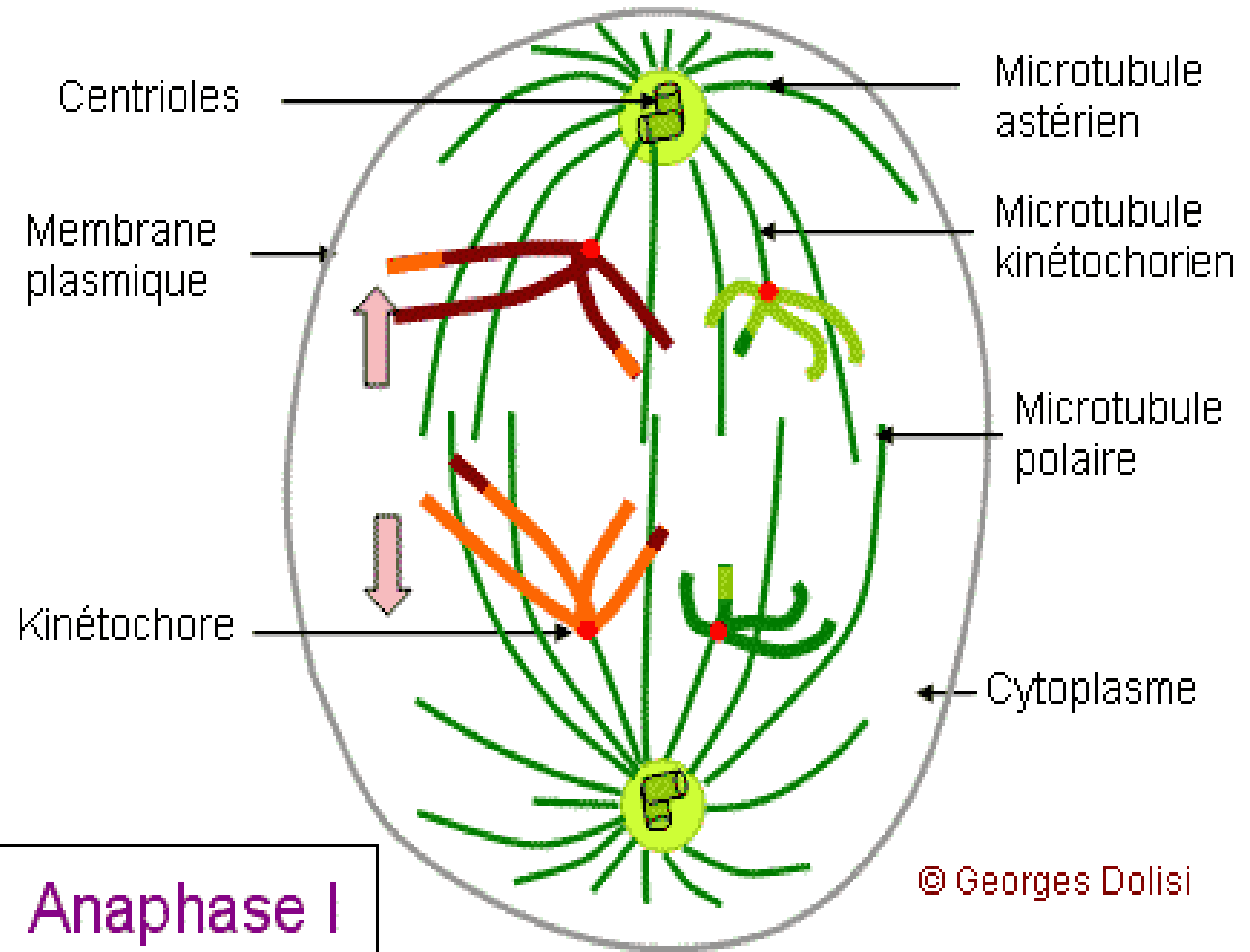

Centromère
2 chromatides
Chiasma : zone de jonction des chromatides de 2 chromosomes homologues
© Georges Dolisi
Un bivalent (ou tétrade) – Prophase de 1ère division de méiose

MÉTAPHASE I

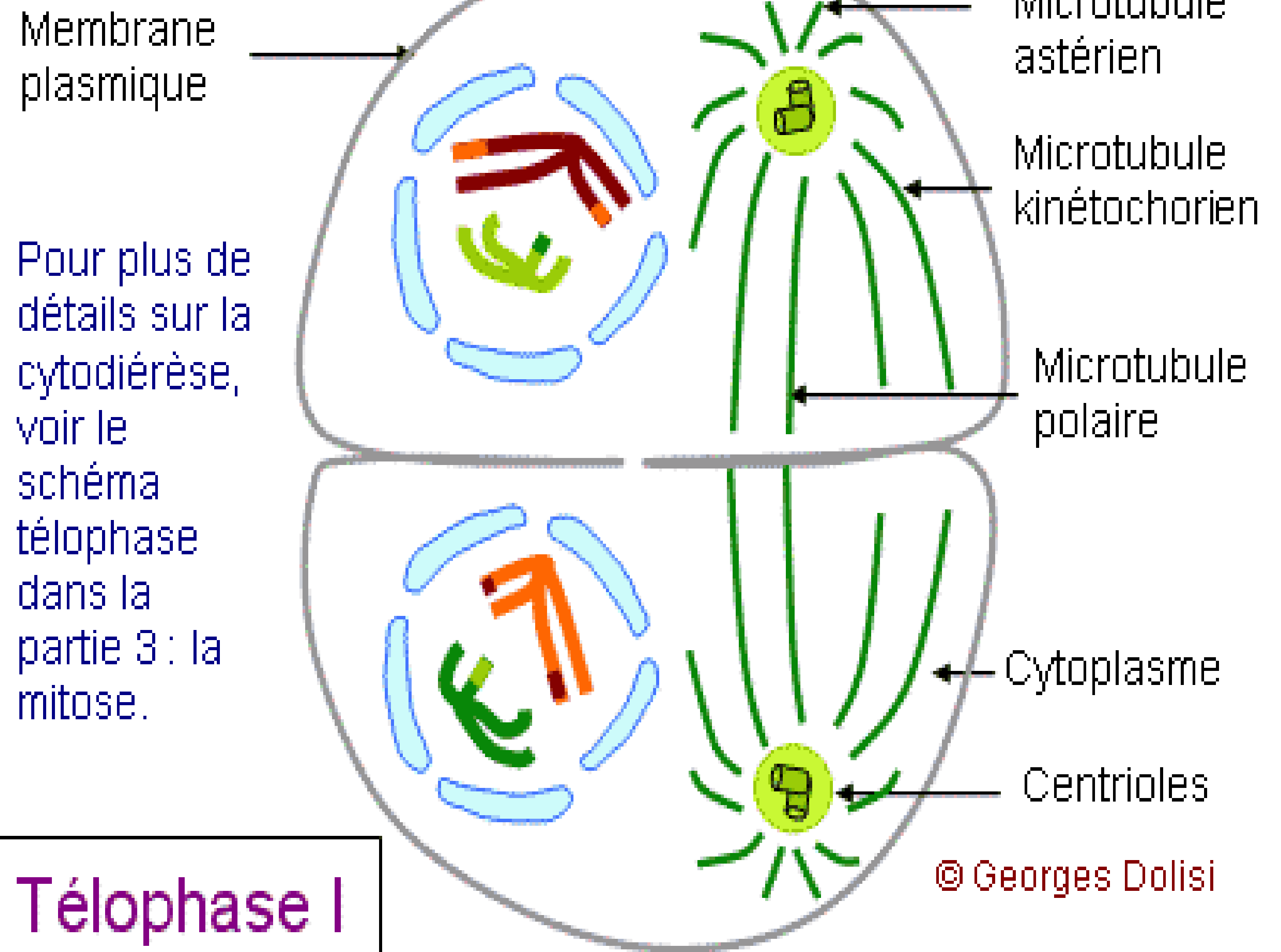


Les chromosomes homologues restent assemblés et se placent de façon que leur centromère soit sur le plan équatorial

ANAPHASE I

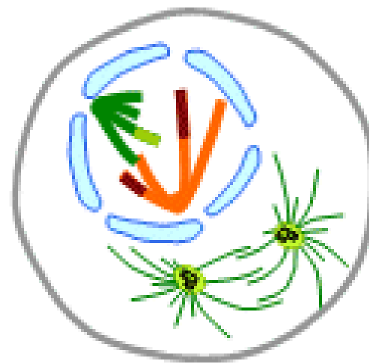

Centrioles
Membrane plasmique
Kinétochore
Microtubule astérien
Microtubule kinétochorien
Microtubule polaire
Cytoplasme
© Georges Dolisi
Anaphase I
Les chromosomes homologues sont séparés,
un vers chaque pôle, au hasard. C'est l'ascension polaire.

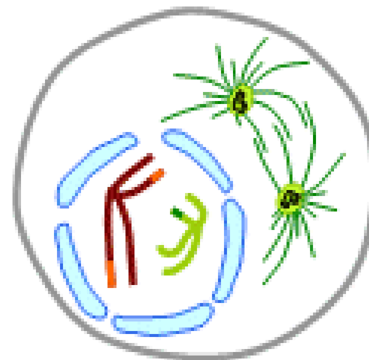
TÉLOPHASE I


Membrane plasmique
Microtubule astérien
Microtubule kinétochorien
Microtubule polaire
Cytoplasme
Centrioles
Pour plus de détails sur la cytodiérèse, voir le schéma télophase dans la partie 3 : la mitose.
Télophase I
© Georges Dolisi
Reconstitution des membranes nucléaires et début de cytodiérèse.

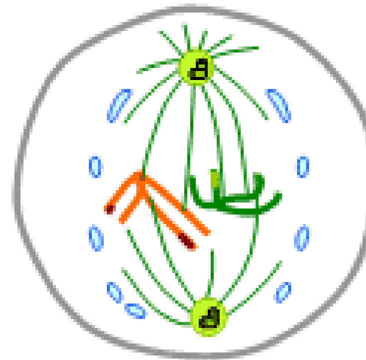
MÉIOSE II

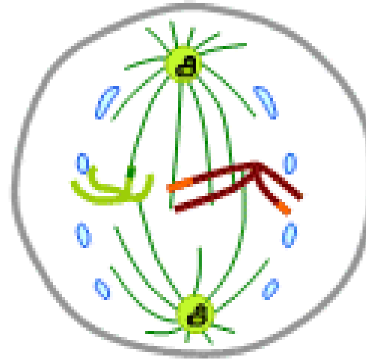
Prophase II



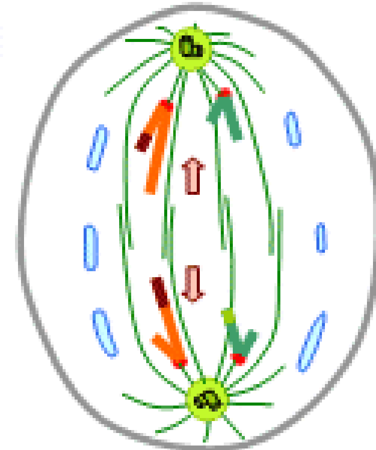


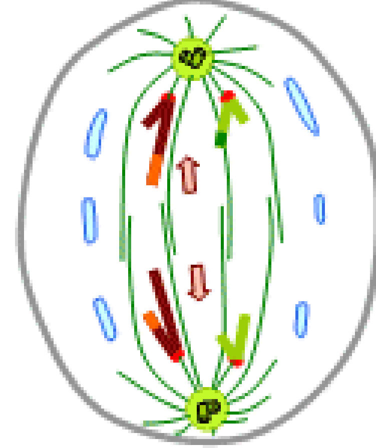
Métaphase II





Anaphase II









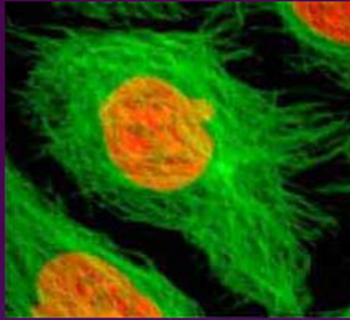




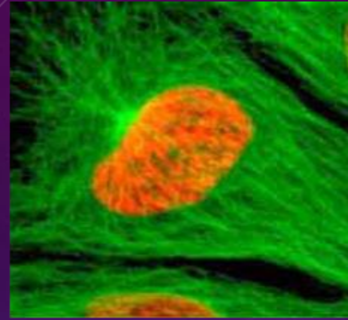
Télophase II et cytodiérèse

Comme dans la mitose, les kinétochores sont brusquement séparés pendant l'anaphase et les chromatides sœurs sont attirées vers les pôles, au hasard. Ce schéma montre une combinaison de 4 cellules haploïdes parmi plusieurs autres possibles.

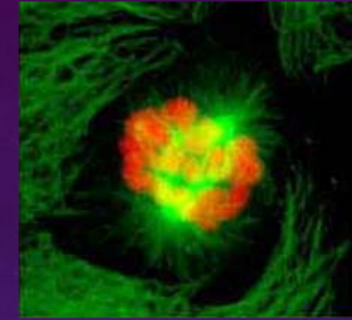
La deuxième division de méiose



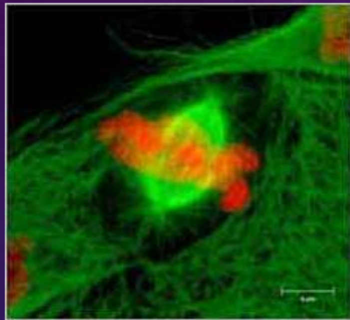
Interphase



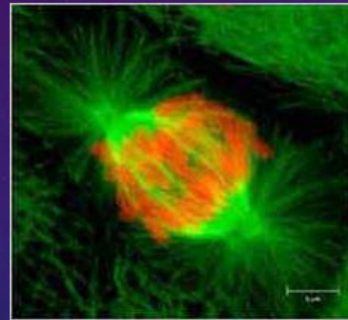
Prophase



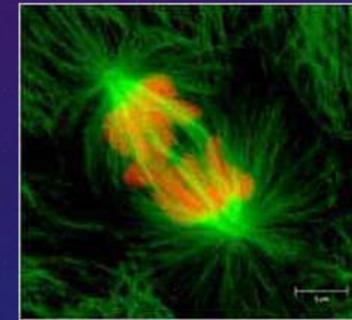
Métaphase



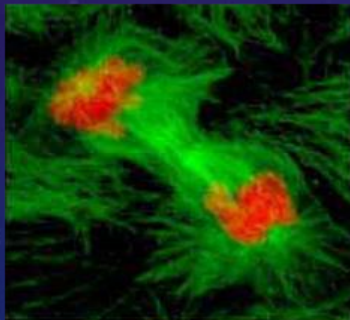
Métaphase



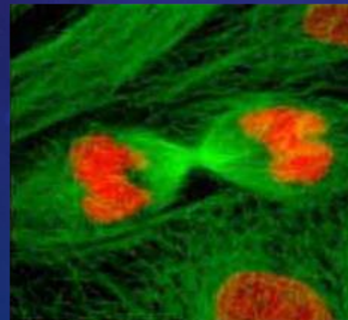
Anaphase



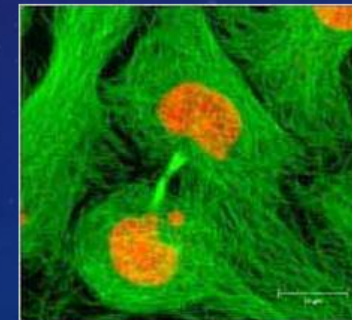
Anaphase



Télophase



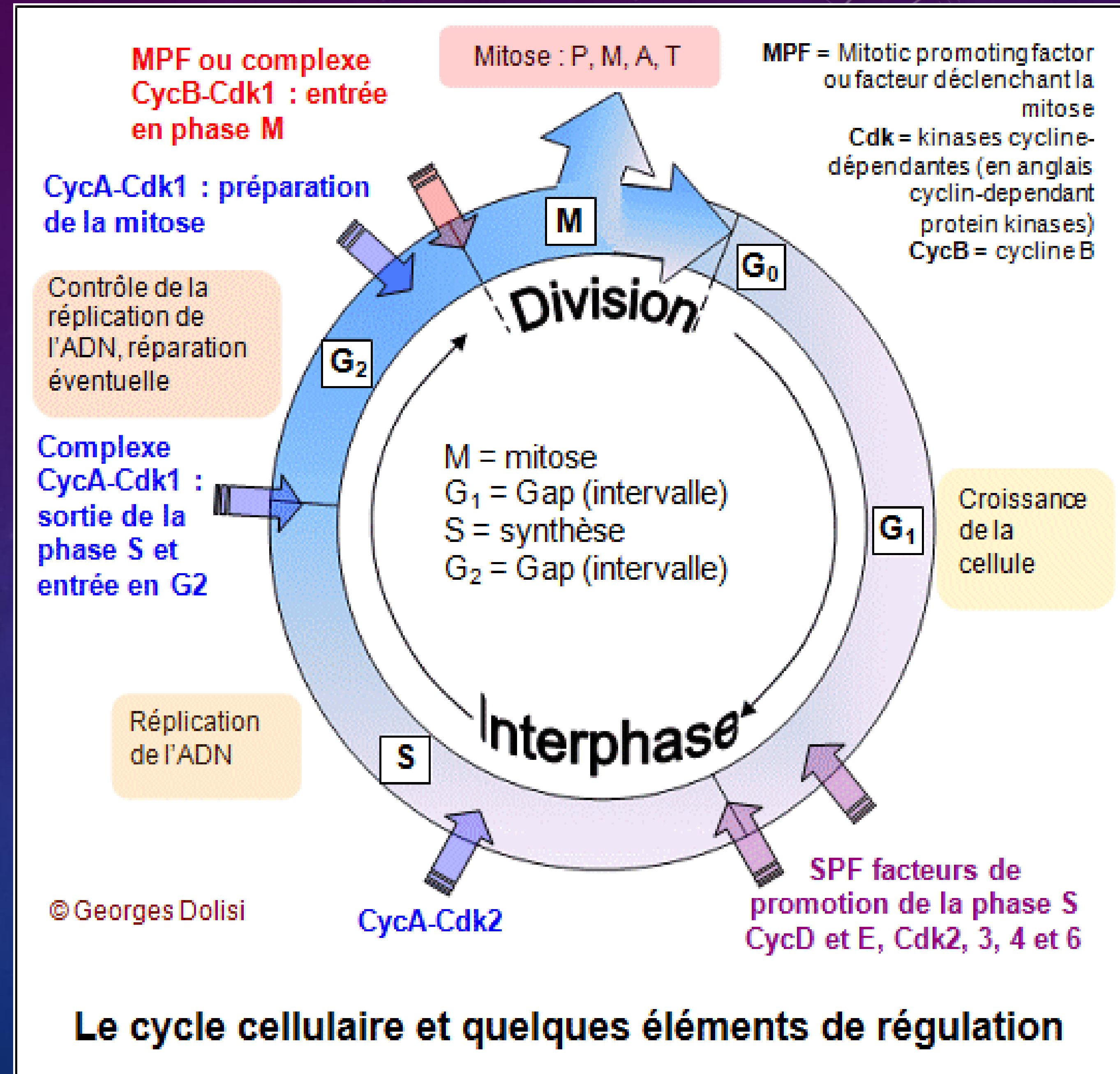
Télophase



Télophase et Cytodiérèse

POINTS DE CONTRÔLE DE LA DIVISION CELLULAIRE

- Ils retardent la progression à l'étape suivante
- Évite les anomalies
- Il en existe 3 :
- Point de contrôle G1
- Point de contrôle G2
- Point de contrôle M
- Leurs rôles :
- Contrôler l'achèvement de la synthèse ADN
- Contrôle l'attachement des chromosomes au fuseau mitotique.



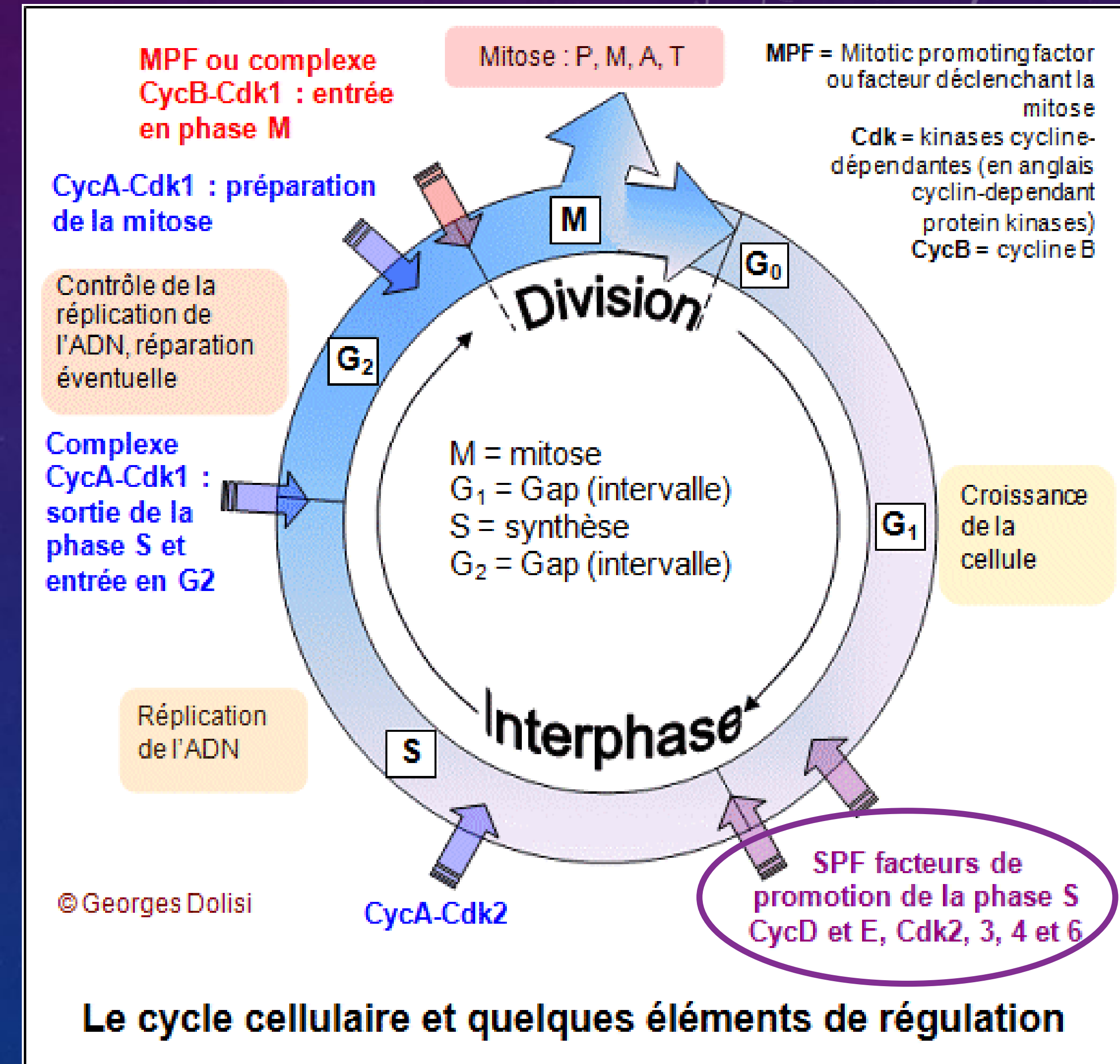
Le cycle cellulaire et quelques éléments de régulation

CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

- Durant les phases G1 et S, la cellule synthétise des cyclines qui se lient à des protéines (sous forme inactive dans la cellule) les « kinases » pour former des complexes appelés Cdks (cyclins-dépendant-kinases)
- Les Cdks, ont pour rôle :
- De provoquer la maturation de la cellule
- D’amorcer la mitose
- la cycline dirige le complexe vers sa cible

CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

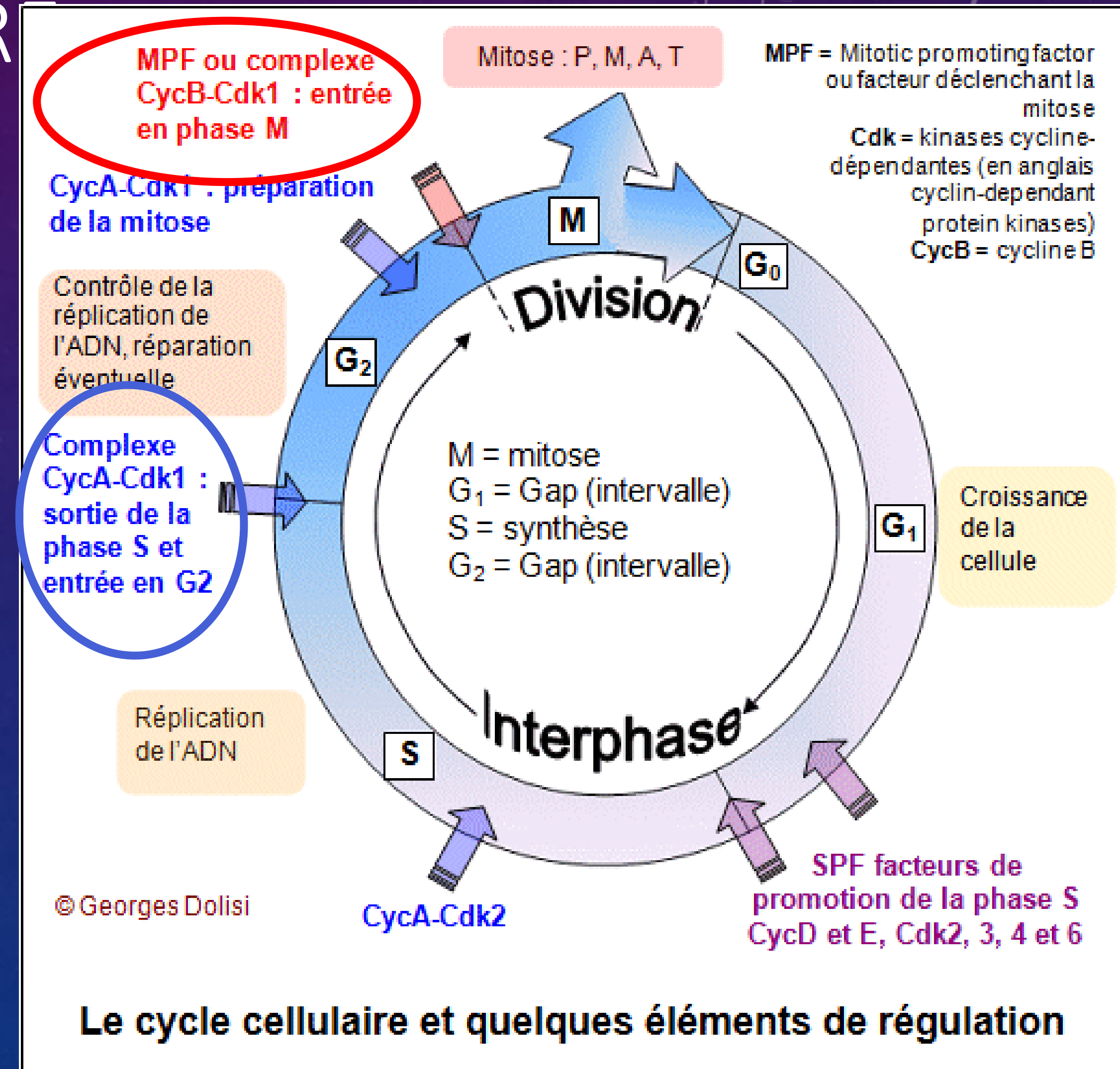
- Point de contrôle G1
- Situé à la fin de la phase G1 de l'interphase
- C'est le point de restriction
- Il vérifie l'absence d'anomalie de l' ADN
- Si anomalie : la cellule tentera de réparer l' ADN grâce à la protéine P53
- Si l'anomalie ne peut être réparée : autodestruction de la cellule (apoptose) ou entrer en phase de repos (G0) ou elle cesse de croître
- Si la cellule reçoit un signal de poursuite, elle entre dans la phase S ou elle répliquera son matériel génétique.



Le cycle cellulaire et quelques éléments de régulation

CONTRÔLE DU CYCLE CELLULAIRE

- Point de contrôle G2
  - Avant d'entrer en mitose
  - Vérification par la cellule, que tout le matériel génétique à été répliqué
- Point de contrôle M
  - C'est le dernier point de contrôle
  - Il se trouve durant l'anaphase de la mitose
  - La cellule s'assure que tous les chromosomes sont attachés correctement à une fibre du fuseau mitotique avant de poursuivre.



Le cycle cellulaire et quelques éléments de régulation